

UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1975

N°

THÈSE

21

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Jacques RÉNAFFE

né le 20 Février 1946 à Moulins (03).

Présentée et soutenue publiquement le 31 Janvier 1975

A PROPOS D'UN CAS DE TUMEUR DIARRHEOGENE

A POTENTIALITÉ HORMONALE MULTIPLE

Type SYNDROME W.D.H.A.

LE SYSTÈME A.P.U.D. :

UN CONCEPT D'UNICITÉ DES TUMEURS

SÉCRÉTRICES DE POLYPEPTIDES.

Président : M. TERRASSE, Professeur

Membres du Jury : Mle RAMPON, Professeur

M. REY, Professeur

Mme MOINADE, Professeur

Clermont-Reproduction, 64 avenue J. Noëllet - AUBIERE

E R R A T A

Page 5 : 20ème ligne : est pathologique : 1,6 mg/ml (N : 0,6 ug/ml)
Lire : est pathologique : 1,6 ng/ml (N : 0,06 ng/ml)

Page 57 : avant-dernière ligne : sont incomplète, bien
Lire : sont incomplètes, bien

Page 60 : 19ème ligne : et sur 12 cas ce syndrome hautement probable.
Lire : et sur 12 cas de syndromes hautement probables.

Page 63 : 21ème ligne : ... modifications de la mortilité intestina-
Lire : modifications de la motilité intestina-

Page 71 : 2ème ligne : par le tissu tumoral a été rapporté ...
Lire : par le tissu tumoral ont été rapportés ...

Page 82 : 19ème ligne : peu colorable ; ce qui fait explique
Lire : peu colorable ; ce fait explique

Page 84 : 14ème ligne : ... souches uripotentes.
Lire : souches pluripotentes.

Page 91 : 10ème ligne : (CATAN-MICHAUD) (18)
Lire : (CATAN-MILHAUD) (18).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1975

N°

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)
par

Jacques RÉNAFFE

né le 20 Février 1946 à Moulins (03).

Présentée et soutenue publiquement le 31 Janvier 1975

A PROPOS D'UN CAS DE TUMEUR DIARRHEOGENE
A POTENTIALITÉ HORMONALE MULTIPLE
Type SYNDROME W.D.H.A.
LE SYSTÈME A.P.U.D. :
UN CONCEPT D'UNICITÉ DES TUMEURS
SÉCRÉTRICES DE POLYPEPTIDES.

Président : M. TERRASSE, Professeur

Membres du Jury : Mle RAMPON, Professeur

M. REY, Professeur

Mme MOINADE, Professeur

Clermont-Reproduction, 64 avenue J. Noëllet - AUBIERE



UNIVERSITÉ DE CLERMONT —

	Président	: R. KOHLMULLER
	Vice-Président	: M. MALET
	Secrétaire générale	: Mme CHOPART
FACULTÉ DE MÉDECINE :	Doyen	: G. MEYNIEL
	1er Vice-Doyen	: P. LATAIX
	2e Vice-Doyen	: D. BOUCHER
Directeur Honoraire	: M. MERLE	
Professeurs Honoraires :	Mme BLANQUET, MM. GERMAIN, PETIT, THOMAS, VAURS, WILLEMIN-CLOG.	

PROFESSEURS TITULAIRES

MM. BARRIER	Clinique Chirurgicale A
BAUDON	Clinique Obstétricale
BERGERON	Pathologie Médicale
CHAMPEIX	Médecine Légale et Médecine Sociale
CLUZEL	Bactériologie et Hygiène
COULET	Botanique et Microbiologie
DASTUGUE	Biochimie Médicale
DELAGE	Anatomie Pathologique
DUCHÊNE-MARULLAZ	Pharmacologie
FOURRIER	Pathologie Chirurgicale
GRAS	Clinique Médicale A
JACQUEMET	Technique Chirurgicale
JALLUT	Sémiologie Médicale
JANNY	Clinique Neuro-Chirurgicale
LATAIX	Clinique Chirurgicale B
MERCIER	Anatomie
MEYNIEL	Biophysique Médicale
MOLINA	Clinique Pneumo-Phtisiologique
POROT	Clinique Neurologique et Psychiatrique
Mle RAMPON	Thérapeutique
RAYNAUD	Clinique Médicale Infantile
MM. ROUHER	Clinique Ophtalmologique
TERRASSE	Clinique Médicale B
THIEBLLOT	Physiologie
TOURNILHAC	Clinique Neurologique
TURCHINI	Histologie Embryologie et Cytogénétique

II - PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL

MM. ALFIERI	Biomathématiques informatique, Statistiques médicales
NEVEU	Urologie
PIGNIDE	Médecine Générale
REY	Maladies infectieuses
VIALLET	Électro-Radiologie

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BOUCHER	Physiologie
BOURDEIX	Chirurgie Générale
GAILLARD DE COLLOGNY	Oto-Rhino-Laryngologie
GENTOU	Biochimie Médicale
MALET	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
MARCHEIX	Médecine Interne
MENUT	Pédiatrie et Puériculture
Mme MOINADE	Médecine Générale et Thérapeutique
MM. MONTRIEUL	Neuro-Chirurgie
VENRIES DE LAGUILLAUMIE	Anatomie Pathologique

IV - MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

MM. ALIX	Médecine Interne
BAGUET	Thérapeutique, Réanimation Médicale
BEYTOUT	Bactériologie - Virologie
BRUHAT	Gynécologie et Obstétrique
BUSSIÈRE	Rhumatologie
CATILINA	Médecine du Travail
CHABANNES	Neuro-Chirurgie
CHEMINAT	Pneumologie - Phtisiologie
CONSTANTIN	Anesthésiologie
COUDERT	Psychiatrie d'Adultes
Mme FONCK-CUSSAC	Anatomie - Pathologique
MM. GLANDDIER	Chirurgie générale
LAURAS	Chirurgie générale
Mme LAVARENNE	Pharmacologie médicale
MM. PÉRI	Stomatologie
PLAGNE	Cancérologie clinique
PLANCHE	Psychiatrie d'adultes

IV - MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS (suite)

MM. ROZAN	Radiologie (Option thérapeutique)
SOLÉ	Ophthalmologie
TEINTURIER	Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique et Reconstructive
VANNEUVILLE	Anatomie et organogénèse (Option clinique chirurgie générale)

V - MAITRE DE CONFÉRENCES ASSOCIÉ

M. POURHADI	Histologie-Embryologie Cytogénétique
-------------	--------------------------------------

VI - DÉLÉGUÉ DANS LES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

M. VIALLET J.F.	Radiologie
-----------------	------------

Attaché Principal de la Faculté de Médecine : F. BERTHON

Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de Thèses de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation. (Délibération du 6 juin 1956).

A mes PARENTS,

A mes BEAUX-PARENTS

A ma FEMME,

*En témoignage de ma reconnaissance et de
mon affection.*

*En mémoire de ma GRAND'MERE, de ma TANTE
et de mon ONCLE*

avec tendresse.

A mes GRANDS-PARENTS,

A mes BEAUX-FRERES, A ma BELLE-SOEUR

*A Messieurs les Docteurs ZOBROVICZ et ORLIC PETAR
(Rijeka - Yougoslavie)*

A COLETTE, JACQUES, JEAN-MARIE et PAUL.

A Messieurs les Docteurs AUZEL, DESCHAMPS, LAGET

A tous mes AMIS.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur TERRASSE

Professeur de Clinique Médicale,

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre 1939-1945 et des T.O.E.

Commandeur des Palmes Académiques.

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous fait le grand honneur d'en assumer la présidence.

Fonction d'Interne dans son Service, nous avons pu apprécier et bénéficier de la justesse de son sens clinique, de la richesse et de l'étendue de son savoir. Son extrême bienveillance et sa profonde humanité forcent notre admiration. Les deux années passées dans son Service laisseront pour nous un souvenir vivant.

Puisse ce travail être l'expression de notre profond respect et de notre très fidèle attachement.

A NOTRE JURY DE THESE

*Mademoiselle le Professeur RAMPON
Professeur de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques*

*Nous la remercions de l'honneur qu'elle nous fait de bien vouloir juger notre travail.
Son Enseignement à la Faculté et au lit du malade, son incomparable personnalité sont réputés et appréciés.
Externe dans son Service, nous avons été séduit par le dynamisme et l'esprit de grande équipe qu'elle a su insuffler à tous.
Dans des périodes particulièrement éprouvantes, nous avons été touché par sa parfaite humanité et sa grande bienveillance.
Qu'elle veuille trouver ici l'expression de notre profonde et respectueuse gratitude.*

*Monsieur le Professeur REY
Professeur (Maladies Infectieuses)
Médecin des Hôpitaux*

*Nous avons bénéficié de la richesse et de la clarté de son enseignement. Avec patience il a su nous inculquer les éléments indispensables concernant la pratique médicale en pathologie infectieuse.
De l'amicale sollicitude qu'il a toujours su nous témoigner, nous le remercions.
Que cette thèse soit le gage de notre reconnaissance.*

*Madame le Professeur MOINADE
Médecine Générale et Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques*

*Nous la remercions de la bienveillance avec laquelle elle nous a prodigué ses conseils dans la réalisation de ce travail.
Au cours de nos études nous avons eu la chance de bénéficier de son enseignement d'endocrinologie et d'apprécier ses connaissances, dans le cadre du Service.
Qu'elle veuille bien trouver ici l'expression de notre profond respect.*

*A Monsieur le Professeur Agrégé BAGUET
Maître de Conférences Agrégé
(Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation
Fonctionnelle et Hydrologie)
Médecin des Hôpitaux*

*L'intérêt qu'il a porté à notre travail et ses conseils nous
ont été précieux.*

*Nous lui devons par la qualité de son enseignement, les
bases de la néphrologie moderne.*

Pour tout cela, qu'il soit sincèrement remercié.

A NOS MAITRES DE STAGES :

*MM. les Professeurs BARRIER
BAUDON
BERGERON
LATAIX
MERCIER
VANNEUVILLE*

A Monsieur le Docteur Philippe CHOLLET

En témoignage de l'amitié que nous lui portons.

A Madame AUCHABIE

*Pour son aide précieuse, et pour la gentillesse
qu'elle a toujours su nous témoigner.*

P L A N

I – INTRODUCTION

II – NOTRE OBSERVATION

- 1 - Le déroulement des faits.
- 2 - Approche du diagnostic
- 3 - Discussion.

III – LES TUMEURS DIARRHEOGENES

- A) Le diagnostic positif des diarrhées dites motrices.
- B) Description clinique et aspects physiopathologiques.
 - a) Tumeurs carcinoïdes
 - b) Carcinome médullaire thyroïdien
 - c) Syndrome de Zollinger-Ellison
 - d) Le syndrome W. D. H. A.
- C) Conclusion.

IV – LA PLURALITÉ DES SÉCRÉTIONS HORMONALES

- A) Leur présence commune au sein des tumeurs du système A. P. U. D.
- B) Les similitudes.

V – UN CONCEPT D'UNICITÉ « LE SYSTEME ENDOCRINIEN DIFFUS » OU SYSTEME A. P. U. D.

- A) Historique
- B) Dénombrement des cellules A. P. U. D.
- C) Unicité morphologique
- D) Origine embryologique commune
- E) Étude synthétique des APUDOMES
 - Caractères histologiques et ultrastructuraux communs.
 - Comportement fonctionnel
 - Incidence familiale
 - Extension du concept
 - Pronostic

F) Les associations de tumeurs des cellules A. P. U. D.

VI – L'ADÉNOMATOSE POLYENDOCRINIENNE OU SYNDROME DE
WERMER

VII – RAPPORT A. P. E. ET TUMEURS DU SYSTEME A. P. U. D. –
L'ASPECT GÉNÉTIQUE

VIII – CONCLUSIONS.

I — INTRODUCTION.

Les diarrhées motrices ne sont connues que depuis une dizaine d'années. Leur mécanisme paraît être lié à une action hormonale et leur étiologie est dans la majorité des cas, tumorale.

Un certain nombre de faits les lient :

- leur aspect clinique,
- leur nature hormonale et sans doute plurihormonale
- leurs associations.

A ce sujet nous relatons dans notre travail l'observation originale d'une malade de 68 ans, hospitalisée au Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand dans le Service de Monsieur le Professeur TERRASSE, chez laquelle a été découvert un nésidioblastome sécrétant réalisant un syndrome W.D.H.A. (Water Diarrhea Hypokaliemia and achlorhydria).

Cette tumeur insulaire non insulino-sécrétante à cellules non bêta est extrêmement rare. Jusqu'à ce jour, et sauf omission, deux cas strictement définis sont colligés dans la littérature française, auxquels on peut y inclure deux observations apparentées, dont l'un des éléments primordiaux est en marge de la définition stricte du syndrome. Nous rapporterons dans un chapitre spécial les cas décrits dans la littérature mondiale.

Nous nous intéresserons plus particulièrement aux tumeurs diarrhéogènes, à savoir :

- les tumeurs carcinoïdes
- le carcinome médullaire de la thyroïde
- le syndrome de Zollinger et Ellison
- le syndrome W.D.H.A.

Toutes ces tumeurs qui constituent apparemment des entités bien tranchées, partagent en réalité de nombreux traits communs, où l'on peut voir le reflet de leur parenté et qui concernent leur morphologie, leur comportement fonctionnel et leur génie évolutif. L'activité plurihormonale qui leur est attribuée fait l'objet de nombreux travaux à l'heure actuelle. Il s'agit dans l'ensemble d'hormones polypeptidiques auxquelles s'ajoutent d'autres sécrétions.

A travers les données cliniques, biochimiques, histogénétiques relevées dans la littérature, il était tentant de relier entre elles ces différentes tumeurs et, de les inclure dans le vaste cadre d'un « système endocrinien diffus » selon les conceptions de PEARSE ou système A.P.U.D. (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation).

II — OBSERVATION.

Madame LUK... Vladislava, âgée de 68 ans, d'origine polonaise, sans antécédents pathologiques est admise dans le Service de Monsieur le Professeur TERRASSE au C.H.U. de Clermont-Ferrand le 12 février 1973, pour un syndrome cholériforme avec déshydratation et hypokaliémie sévère.

I — LE DÉROULEMENT DES FAITS.

Le début des troubles :

- Février 1972.

L'histoire de notre patiente débute en février 1972 par l'apparition d'une diarrhée très importante, sans glaires, ni sang, faite de 15 à 20 selles quotidiennes, rebelle à toutes les thérapeutiques usuelles. Hospitalisée en avril 1972 dans le Service de médecine de l'Hôpital Général, l'hypothèse clinique d'insuffisance surrénale est formulée et une corticothérapie stoppe spectaculairement sa diarrhée. En juillet 1972, madame L... sort du Service, mais il persiste 3 à 4 selles diarrhéiques par jour.

Résultats du bilan effectué dans le service.

NFS	3.900.000	Urée	0,30 g/l
Leucocytes	5.800	Glycémie	0,90 g/l
P.N.	76 %	R.A.	26
V.S.	32 à la 1ère heure	Protides	16 meq

Ionogramme

Na	130 mEq/l
K	2
Cl	96
Ca	4,7

Coprologie

présence d'amidon
Excès de fibres musculaires
mal attaquées

Coproculture : négative.

Février 1973.

Madame L... est hospitalisée dans notre Service pour aggravation de l'état général avec reprise évolutive du syndrome diarrhéique. Il s'agit de selles liquides, aqueuses, « urines sales » dont le volume varie entre 2 l. et 4 l. / 24 heures.

A - ANTÉCÉDENTS :

L'interrogatoire est très difficile et une enquête dans l'entourage ne nous apporte aucun élément particulier dans les antécédents médico-chirurgicaux de madame L... hormis la notion d'épisodes diarrhéiques dans les mois précédents, très mal contrôlés. Il ne nous a pas été possible d'effectuer une enquête familiale complète, certains membres de sa famille résidant encore en Pologne.

B - L'EXAMEN A L'ENTRÉE.

Il montre une malade très amaigrie (perte de poids de 15 kilos : 75 au lieu de 90 kilos) avec une déshydratation globale. L'asthénie est très prononcée. Madame L... présente en outre des troubles psychiques : avec confusion, désorientation temporo-spatiale, et neurologiques : avec parésie des deux membres inférieurs.

L'abdomen est souple mais ballonné. Il est douloureux dans son ensemble et l'on ne perçoit aucune masse. L'examen cardio-vasculaire et pulmonaire est normal. L'électrocardiogramme montre tout au plus une sous dénivellation de ST. T.A. : 12/8.

Les dosages biologiques montrent :

Na : 120 mEq/l	K : 2 mEq/l
Cl : 95 mEq/l	Ca : 4,5 mEq/l
Urée sanguine : 0,60 gr/l.	
CO ² T : 10 mmles/l.	

Les dosages de 17 ceto et 17 OH urinaires se révèlent normaux alors que tout traitement substitutif est arrêté depuis longtemps :

17 ceto	3,24 mg/24 h	6,3 àg/24 h	N : 9 ± 3
17 OH	4,5	4	N : 5 ± 2

Le traitement consiste dans un premier temps en une rééquilibration hydroélectrolytique (5 à 6 litres d'eau par 24 heures se partageant en soluté glucosé, bicarbonaté et salé). Dans un deuxième temps on reprend une corticothérapie avec 60 mgr d'hydrocortisone par jour. Le résultat est assez favorable puisque progressivement la diarrhée diminue en fréquence et en volume sans disparaître toutefois : le bilan ionique se normalise à l'exception de la kaliémie qui se stabilise aux alentours de 3 - 3,5 mEq/l. malgré des apports intensifs de potassium intra-veineux et per os (15 g/24 h. en moyenne : 375 mEq/24 heures).

La palpation du cou nous permet de découvrir la présence d'un nodule dur que l'on accroche bien sous le sternocléido mastoïdien gauche ascensionnant à la déglutition; la cartographie thyroïdienne montre un nodule hypofixant au niveau du lobe gauche de la thyroïde. L'hypothèse d'un *épithélioma centromédullaire* thyroïdien avec hypersécrétion de Thyrocalcitonine est soulevée et nous paraît responsable de la diarrhée motrice.

Résultat du bilan biologique thyroïdien (Pr. MEYNIEL, Dr. LAPALUS).

Thyroxinémie : 12,2 ug/100 ml (5 à 13). L'étude de l'hormogénèse par le « test résines » est normal. La sécrétion thyroïdienne est donc normale.

Par contre, le dosage de la thyrocalcitonine sanguine pratiqué le 21 mars 1973 est pathologique : 1,6 mg/ml (N : 0,6 ug/ml) (dosage radioimmunologique Pr. MILHAUD et Pr. GAILLARD).

C - L'INTERVENTION CHIRURGICALE est réalisée le 24 mars 1973 (Pr. LA-
TAIX) ; elle consiste en une hémithyroïdectomie gauche.

L'examen anatomo-pathologique (Pr. DE LA GUILLAUMIE, Dr. FONCK, Dr. CATTAN), ne montre qu'une hyperplasie diffuse avec adénomes multiples. Il n'a pas été vu de cellules claires. Histologiquement le diagnostic d'épithélioma médullaire est rejeté.

Les suites opératoires sont bonnes. La diarrhée diminue, mais il persiste une hypokaliémie. La malade quittera néanmoins le service le 4 mai 1974 avec un traitement ambulatoire : cortisone 20 mgr/j., potassium : 4 g/jour.

Juillet 1973 :

On découvre en juillet l'existence d'un diabète avec glycémie à jeun à 1,40 g. probablement démasqué par la corticothérapie prolongée. Celle-ci est progressivement arrêtée.

C'est alors qu'une reprise de la diarrhée apparaît fin novembre 1973 et la malade est de nouveau hospitalisée dans notre Service.

Décembre 1973.

A l'entrée dans le Service Madame L... est abattue, prostrée, confuse. Le tableau digestif est impressionnant avec :

- diarrhée profuse 1,600 l. à 2,800 l./24 h.
- quelques vomissements et un abdomen douloureux.

Enfin une oligurie en rapport, une déshydratation aigue avec **insuffisance rénale** (cf. tableau) imposant une réanimation hydroélectrolytique.

A - L'INTERROGATOIRE,

nous apprend l'existence depuis quelques mois de petits accidents avec oppression soudaine, malaise, rougeur et sensation de brûlures du visage d'une durée de 5 à 10 minutes ressemblant à des accès de flush du syndrome carcinoidien : de telles crises sont observées au cours de l'hospitalisation.

C'est alors que l'enquête étiologique est reprise sur le plan biologique et radiologique:

B - BILANS BIOLOGIQUES (cf tableau n° 1) et ENDOCRINIENS.

1) le premier examen d'entrée montre les mêmes désordres hydroélectrolytiques qu'à la deuxième hospitalisation.

Numération formule sanguine	Ionogramme sanguin	Ionogramme urinaire
G.R. : 3.200.000	Na ⁺ : 120 mEq/l	Na : 31
G.B. : 14.000	K ⁺ : 2 mEq/l	K : 22
P.N. : 69 %	Ca ⁺⁺ : 4,5 mEq/l	Cl : 62
L : 26 %	Cl ⁻ : 102 mEq/l	Urée : 9
V.S. 108 à la 1ère heure	CO ² T : 10,5 mmles/l	Amylasémie : 18 UW
	pH : 7,16	Amylasurie : 32 UW
	Urée : 2,25 g/l	Lipasémie : 0,3 unités lipase
	Glycémie à jeun : 1,40 g/l	Créatinine plasmatique : 50 mg/l

L'hypokaliémie est le signe biologique majeur et va persister malgré les apports intraveineux intensifs, durant toute l'hospitalisation (tableau 2). Elle est sous la dépendance de pertes fécales importantes : celles-ci variant de 65 à 95 mEq/litre. Il en est de même pour le Sodium dont l'élimination fécale a été à plusieurs reprises de 50 à 60 mEq/litre.

Les jours suivants, on constate une *hypocalcémie* oscillant autour de 70 - 80 mgr/litre (Protides : 65 g/l.)

2) Bilan endocrinien :

a) Les dosages des *catécholamines, des 5 HIAA urinaires* effectués à plusieurs reprises sur un mois montrent des taux supérieurs à la normale.

Catécholamines	5 H.I.A.A.
127 mcg / 24 heures	19,20 mgr / 24 heures
178 mcg / 24 heures	21 mgr / 24 heures
162 mcg / 24 heures	28,95 mgr / 24 heures
195 mcg / 24 heures	15,15 mgr / 24 heures
Résultats normaux : Valeurs comprises entre 0 et 100 mcg/24 h.	Résultats normaux : valeurs comprises entre 1 et 9 mgr/24 h.

En ce qui concerne les taux de l'acide *Vanyl mandélique* ils sont normaux : 2,50 - 5,10 - 5,20 mgr/24 h. (N : 1 à 6 mgr/24 h.)

b) Sérotonine circulante :

0,70 gamma/ml

0,50 gamma/ml

N = < 0,35 gamma/ml.

c) Histamine circulante :

Histamine latex :

Technique de MIKOL-RENOUX MERKLEN

Taux d'agglutination

1/160e

1/120e

D'après cette technique :

- une agglutination inférieure ou égale à 1/80e est une réaction positive.
- une agglutination égale à 1/160e est une réaction douteuse
- une agglutination égale ou supérieure à 1/320e est une réaction négative.

d) *La suite du bilan est normale.*

CORTISOL PLASMATIQUE	22,7 $\mu\text{g} \%$ à 8 h. 11,9 $\mu\text{g} \%$ à 8 h. N : 10 à 20 18 $\mu\text{g} \%$ à 8 h.
THYROXINÉMIE	10,6 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (5 à 13)
T.S.H.	1,5 ng/ml (N < 6)
S.T.H.	1 ng/ml (N : 0,5 à 5 mg/ml). 1,5 ng/ml
F.S.H.	20 US / 24 h.

e) *La fonction de glycorégulation :*

Pendant toute la durée de l'hospitalisation les taux des glycémies sanguines varièrent entre 1,10 et 2,50 g/l. à jeun mais il faut tenir compte des multiples perfusions de sérum glucosé. A son départ la glycémie est à 0,94. Aucun traitement n'a été entrepris au cours de son séjour.

- **L'hyperglycémie provoquée per os est de type diabétique :**

22 Février 1973 :

Prélèvement	Temps mn	Glycémie : g/l
Témoin : 0	0	1,17
1	30	1,68
2	60	2,14 (1,60)
3	90	2,25 (1,40)
4	120	2,06 (1,20)
5	150	2,01
6	180	

- Hyperinsulinémie provoquée :

5 mars 1974

Prélèvement	Temps mn.	Insulinémie en U/ml
Témoin 0	0	31
50 g. de glucose		
1	30	37
2	60	80
3	90	100
4	120	80
5	150	46
6	180	23

Résultats :

Les différents examens montrent l'existence d'un diabète avec léger hyperinsulinisme comme il est de mise dans les diabètes gras. Nous savons également que l'épreuve d'hyperglycémie provoquée est un excellent signe en faveur d'une diarrhée motrice, s'il est de type paradiabétique. Nous le reverrons.

- Test au glucagon :

Par injection de 1,8 mg de GLUCAGON intraveineux (malade pesant 80 kg mesurant 1 m. 62).

Prélèvements	Temps mn	Glycémies g/l
Témoin 0	0	1,07 g/l
Injection I.V.		
1	15'	1,72 g/l
2	30'	2,07 g/l
3	45'	2,02 g/l
4	60'	1,90 g/l

f) Plus troublants sont les taux de thyrocalcitonémie après intervention sur la thyroïde.

Prélèvements	Thyrocalcitonine sanguine (méthode radioimmunologique) ng/ml (valeur estimée)
28/12/1973	6,8 ng/ml
18/ 1/1974	1,94 ng/ml (N : 0,06 ng/ml)
4/ 5/1974	0,55 ng/ml

Les premiers éléments biologiques parvenus nous ont fait suspecter une lésion du grêle type carcinoïde bien que les taux d'élimination des 5 HIAA ne sont pas fortement élevés, ou une lésion pancréatique. Un transit du grêle et une artériographie cœlio mésentérique sont effectués.

C - ELEMENTS RADIOLOGIQUES (Service Pr. VIALLET).

La radiographie est difficilement réalisable étant donné le mauvais état général de la malade. Toutefois :

1 - Le transit du grêle donne les résultats suivants :

Le cadre duodénal est normal sur les premiers clichés. Le transit jéjunal est très rapide. A la fin de la première heure, les anses jéjunales sont accolées en paquet pouvant donner des signes indirects de rétraction. En fait il n'a été mis en évidence aucune image pathologique majeure tant au niveau du jéjunum que de l'iléon. Il n'a pas été retrouvé, par ailleurs, d'images d'ulcère, que ce soit sur l'estomac, le duodénum ou le jéjunum.

2 - Artériographie cœlio mésentérique (16/1/1974 - Dr J.F. VIALLET)

Examen réalisé par Seldinger fémoral gauche.

L'injection dans la mésentérique supérieure montre des perturbations statiques des trois dernières branches à destinée iléale ; par contre, la branche iléo-colique semble conserver un caractère normal. Il existe une hypovascularisation de ces trois dernières anses iléales, mais sans image pouvant faire formellement penser à une rétraction du mésentère. Il est impossible d'être affirmatif sur l'existence d'une tumeur carcinoïde.

L'injection cœliaque montre une disposition anatomique sensiblement normale. Il existe une volumineuse artère hépatique avec un foie de grande taille. Cependant, les différentes branches artérielles intra-hépatiques restent relativement régulières, ce qui n'exclut pas évidemment la présence de métastases de petite taille.

D - LA SCINTIGRAPHIE HÉPATIQUE montre une hétérogénéité suspecte de la fixation.

Devant le résultat somme toute peu convaincant des examens, une laparotomie exploratrice est réalisée le 24 janvier 1974 (Professeur LATAIX).

E - LAPAROTOMIE EXPLORATRICE.

Incision médiane à cheval sur l'ombilic. On découvre immédiatement de nombreuses métastases hépatiques. L'exploration complète du tube digestif ne permet pas de trouver de tumeur. De même il n'existe pas de tumeur génitale. L'incision est agrandie vers le haut. On découvre alors une tumeur du corps du pancréas, du volume d'une mandarine.

Une tentative de biopsie entraîne une hémorragie très importante et l'on se contente dès lors d'un petit prélèvement sur un noyau de la convexité du foie.

Anatomie-pathologie : (Pr. DELAGE, et De LAGUILLAUMIE).

En raison de l'accident hémorragique il n'a pas été possible d'obtenir un fragment tumoral et malheureusement le fragment de métastase hépatique montre de la nécrose probablement néoplasique mais qui, sans aucun élément cellulaire valable, ne permet pas d'interprétation certaine. On ne retrouve pas les caractères propres aux métastases carcinoïdiennes néanmoins.

F - EVOLUTION.

Les suites opératoires sont favorables, mais il persiste évidemment une diarrhée dont le volume quotidien oscille entre 500 cc et 2.000 cc. La réanimation hydroélectrolytique permet de contrôler l'acidose mais remonte difficilement la kaliémie qui se stabilise autour de 3,5 à 3,8 mEq/l. malgré les apports de potassium (cf tableaux 3 et 4).

II – L'APPROCHE DU DIAGNOSTIC.

Devant un tel tableau clinique associant diarrhée et tumeur pancréatique, l'éventualité d'un syndrome W.D.H.A. est proposée et l'étude de l'acidité gastrique apporte un élément en faveur de cette hypothèse

Tubage gastrique et test à l'histamine.

La sécrétion gastrique spontanée étudiée pendant une heure, est de faible volume (10 ml au total). Acidité libre spontanée : nulle. Après injection de 1 mg de chlorhydrate d'histamine en sous-cutané, le volume de sécrétion totale est de 30,3 ml. La réponse en est tardive n'apparaissant qu'au troisième prélèvement. Débit HCl total : 2 mEq.

En résumé, l'association chez Madame L... d'un syndrome cholérique forme gravissime rebelle à la thérapeutique usuelle mais cédant plus ou moins à une corticothérapie à haute dose, avec hypokaliémie sévère non corrigée malgré les apports massifs de potassium, une diminution de la sécrétion acide gastrique et la présence d'une tumeur pancréatique non insulino-sécrétante nous fait évoquer fortement le diagnostic de *syndrome W.D.H.A.*

L'état général de notre patiente s'est nettement amélioré en fin d'hospitalisation. Le nombre et le volume des selles ont fortement diminué par la seule thérapeutique orale. Leur consistance est toujours liquidienne (2 à 3 selles par 24 heures — 200 à 300 cc/24 h.).

Nous avons laissé sortir Madame L... début mai 1974 avec comme traitement :

- 30 mg hydrocortisone par jour
- 4 g. de Chlorure de potassium (4 comp.)
- 4 g. sous forme de sirop de Gluconate de Potassium
- Calcium — Phosphore.

Au moment où nous rédigeons ce travail, avec 6 mois de recul depuis sa sortie (à la date du 25 novembre), l'état général de Madame L... s'est progressivement amélioré. Son confort de vie est fort satisfaisant puisqu'il ne persiste que deux selles quotidiennes plus ou moins diarrhéiques. Elle vaque à ses occupations. Les examens sanguins régulièrement effectués par son médecin traitant sont relativement bons. La kaliémie à 3,5 mEq/l avoisine parfois les 4 mEq/l et la calcémie est normale. Le traitement substitutif est resté inchangé depuis sa sortie et la tolérance est bonne, sans effets secondaires (tension artérielle normale, pas de signe d'ostéoporose, absence de troubles digestifs et d'œdèmes) ; d'autre part, sa glycémie à jeun est à 1,10 g/l.

III — DISCUSSION.

Affirmer avec certitude le diagnostic de syndrome W.D.H.A. est difficile, ne possédant malheureusement aucune étude histologique en raison des extrêmes difficultés opératoires.

A- Néanmoins il est possible de discuter sur l'association des signes, la place qui revient à notre observation, parmi les principales tumeurs diarrhéogènes.

Selon le cheminement de nos examens et investigations nous sommes amenés à discuter chez Madame L...

1) Le carcinome médullaire de la thyroïde.

a) deux éléments nous ont fait suspecter le diagnostic :

- la diarrhée motrice rebelle aux thérapeutiques usuelles.
- l'existence à l'examen clinique d'un nodule dans l'aire thyroïdienne ascensionnant à la déglutition dont le caractère hypofixant est noté par le scintigramme thyroïdien.

b) nous manquent deux caractères fondamentaux :

- les taux de la thyrocalcitonine quoique élevés ne le sont qu'à la limite inférieure par rapport à ceux retrouvés dans les cancers médullaires (10 à 50 ng/ml).
- l'histologie n'est pas en faveur du carcinome : il s'agit dans notre cas d'une hyperplasie diffuse avec adénomes vésiculaires bénins. Aucun élément correspondant aux cellules C n'a été retrouvé ; ce qui nous amène à évoquer d'après des travaux récents que nous citerons, l'existence d'adénomes bénins sécréteurs de thyrocalcitonine, histologiquement mixtes avec coexistence de formations parafolliculaires et folliculaires (MILHAUD, GILBERT-DREYFUS). Ce n'est pas semble-t-il le cas de notre patiente si l'on s'en tient à l'heure actuelle à la définition histologique stricte.

2) La tumeur carcinoïde.

a) plusieurs signes nous font envisager ce diagnostic :

- la diarrhée rebelle
- l'existence de flushs cutanés ressemblant à ceux du syndrome carcinoïdien.
- la présence de troubles psychiques (confusion, désorientation, asthénie invincible) comme ils sont classiquement décrits.
- la constatation de taux de sérotonine plasmatique supérieurs à la normale (0,50 - 0,70 gamma/ml (N < 0,3 gamma/ml).

b) les éléments qui prêtent à discussion sont au nombre de trois :

— la biologie n'est pas démonstrative :

Chez Madame L..., dont le foie est constellé de métastases les taux d'élimination des 5 HIAA urinaires devraient être supérieurs à 35 mg/24 h. (donnée classique) pour faire évoquer d'emblée le diagnostic.

— l'évolution est très lente :

En effet, l'apparition d'un syndrome carcinoïdien classiquement en rapport avec la présence de métastases grève lourdement le pronostic des tumeurs carcinoïdes en étant un facteur de gravité responsable des décès précoces ; dans le cas de Madame L... la différence tient dans l'évolution très lente de sa maladie malgré la présence de métastases, puisqu'actuellement son état général est très satisfaisant.

— l'histologie hépatique quoique difficilement interprétable n'aurait pas les caractères de métastases carcinoïdiennes.

3) Le syndrome de ZOLLINGER-ELLISON.

Il est facilement écarté. En effet *il manque deux composantes pour ce diagnostic* :

— l'hypersécrétion gastrique avec élévation du débit acide.

— la maladie ulcéreuse. Toutefois, il a été décrit d'authentiques Zollinger-Ellison sans ulcères.

4) Le syndrome W.D.H.A.

Nous étudierons en détail dans un autre chapitre la description de ce syndrome très peu connu en France, car rarissime.

a) La symptomatologie de Madame L... rassemble les éléments de la définition du syndrome. A savoir :

- une diarrhée aqueuse, véritable « syndrome cholériforme »
- une hypokaliémie sévère impossible à équilibrer malgré des apports massifs en potassium.
- une diminution de la sécrétion gastrique avec hypochlorhydrie.
- une tumeur du corps du pancréas. Nous ne pouvons que très fortement suspecter ce diagnostic sur l'association particulière des caractères propres à ce syndrome.

- b) Il nous manque l'hypercalcémie. Mais nous savons qu'elle ne constitue pas un élément obligatoire dans la définition du syndrome et son absence ne permet pas de réfuter ce diagnostic.

5) Les autres tumeurs pancréatiques.

Les hyperglycémies provoquées per os, l'hyperinsulinémie provoquée et le test au Glucagon mettent en évidence l'existence d'un léger diabète qui chez cette femme relativement obèse est un diabète de type gras non insulino-dépendant.

L'absence de troubles majeurs de la glycorégulation éliminant de ce fait insulinomes et glucagonomes.

6) La polyadénomatose endocrinienne de Type I (syndrome de Wermer).

- a) Deux constatations peuvent nous faire évoquer ce diagnostic :

- l'existence de deux processus tumoraux :
 - hyperplasie et adénomes thyroïdiens
 - la tumeur pancréatique.
- plusieurs dosages endocriniens élevés.
 - thyrocalcitonine
 - sérotonine
 - histamine et catécholamines.
 - il ne nous a pas été possible d'effectuer le dosage des prostaglandines.

- b) Certes la dissémination métastatique en particulier hépatique, déborde du cadre de l'adénomatose bénigne, mais il est admis à l'heure actuelle que les proliférations glandulaires volontiers plurifocales, vont de l'hyperplasie simple aux formations tumorales parfois malignes. Aussi il nous semble possible de soulever ce diagnostic tout en reconnaissant que l'absence de preuves histologiques laisse planer un doute.

B — Il nous reste quatre points particuliers à discuter, dans notre observation.

1) L'hypocalcémie :

Elle n'est apparue chez notre patiente qu'en décembre 1973. A sa sortie, en mai 1974, la calcémie est redevenue normale, le traitement substitutif ayant été très irrégulièrement suivi (1 g. de calcium élément par jour en moyenne).

On remarque toutefois que les taux de la calcémie ont varié en fonction des thyrocalcitoninémies et du volume de la diarrhée (cf. tableau) : les taux normaux de la calcémie coïncidant avec des taux de thyrocalcitonine plasmatique moindres et à une diminution du volume diarrhéique quotidien.

	Thyrocalcitonine	Calcémie (moyenne)	Volume selles
Décembre 1973	6,8 mg/ml	3,5 mEq	2 l. à 2,5 l/24 h.
Janvier 1974	1,94 mg/ml	2,9 à 3,8 mEq	1 l. à 2 l/24 h.
Mai 1974	0,55 mg/ml	4,5 à 4,8 mEq	100 à 300 cc/24h.

Dans notre cas, l'origine de l'hypocalcémie semblerait bien être en rapport avec l'hypersécrétion de thyrocalcitonine, hormone hypocalcémiante et à l'importance de la diarrhée.

2) L'activité plurihormonale.

Elle ressort des différents dosages que nous avons effectués. S'agit-il de sécrétions hormonales ectopiques en rapport à une dédifférenciation cellulaire comme cela se voit dans certains cancers ? S'agit-il de l'activité d'un groupe cellulaire particulier à vocation plurihormonale, comme certains auteurs tendent à l'admettre à l'heure actuelle, dans le cadre des tumeurs endocrines réalisant un vaste système qui serait « le système endocrinien diffus » ou système A.P.U.D. ? Nous développerons plus loin et étofferons cette deuxième conception qui semble s'appliquer à ce genre de tumeur.

3) L'évolution.

La dissémination métastatique nous fait évidemment évoquer une affection maligne mais avec plus de trois ans et demi de recul on s'aperçoit que l'évolution en est longue alors qu'il n'a été institué aucune chimiothérapie. Actuellement cette tumeur est particulièrement bien supportée, la diarrhée ayant peu à peu cédé.

4) Un problème particulier qu'il nous faut soulever est celui de la corticothérapie.

La corticothérapie qui a été administrée à diverses reprises à Madame L... (à des doses variant de 30 à 60 mg/jour) a eu, nous l'avons dit, un effet extrêmement net sur la diarrhée qu'elle diminue en fréquence et en volume, avec cependant une persistance de quelques poussées brèves.

a) Peut-on considérer la corticothérapie comme un traitement ?

Certainement dans notre cas, devant l'impossibilité d'une solution chirurgicale. Mais il s'agit d'un traitement dont on ne connaît pas le mécanisme réel. Son action a été favorable et indiscutable chez Madame L... par l'effet clinique net. (1ère et 2ème hospitalisation) et par la longueur de la survie. Enfin, son arrêt a entraîné une reprise évolutive de la diarrhée.

Si l'on se réfère au tableau 3, établissant la courbe de l'évolution de la diarrhée (le traitement institué depuis janvier consistant en de l'hydrocortisone, 60 mg/j) on s'aperçoit que brusquement le syndrome diarrhéique cède après un certain délai alors qu'aucun changement n'a été apporté à la thérapeutique comme si cette dernière avait un effet long retard ou bien alors comme si la maladie évoluait sous forme de poussées et de rémissions spontanées. Il est difficile d'avoir une opinion formelle.

b) Le mécanisme d'action de l'hormonothérapie est hypothétique.

Hormis le problème de l'évolution lente spontanée qu'on ne peut écarter et celui d'une immunodépression possible on est amené à discuter l'existence d'une action positive de la corticothérapie.

— **soit directe :**

- les cellules de la tumeur pouvant être corticosensibles à la manière des lymphoblastes de la leucémie aigue lymphoblastique ou des lymphosarcomes bien différenciés.
- les cellules de la tumeur pouvant être porteurs de récepteurs pour les corticoïdes à la manière de ceux du cancer du sein qui possèdent des récepteurs pour les œstrogènes.

— **soit indirecte :**

- par intervention d'un mécanisme endocrinien complexe que l'on ne peut inclure dans un cadre connu.
-

		Juin 1972						Juillet	
		17	19	21	22	27	29	3	20
SANG	Namcal.	139	142			143	144	144	141
	H ⁺	2,8	2,4		2,1	2,5	2,3	2,4	3,5
	Ca ⁺⁺	4,7	4,5			4,7	4,3		4,9
	Cl-	98	99			97	98	99	100
	CO2Tmmles/l	26	24			31	33		25
	PH	7,50							
	urée g/l	0,31	0,12				0,28		0,47
	glycémie g/l	0,80	0,23				0,85		1,02
	protides g/l		56			58	57		63
URINES	Nameq/l			141					
	K			38		83			
	Cl			162		41			
	Ca			23		148			
	Urée g/l			13		12,1			
	Sucre g/l								

TABLEAU I a

		FÉVRIER 1973				
		12	14	16	20	27
S A N G	Na ⁺ meq/l			120	134	121
	K ⁺			1,9	1,9	2,3
	Ca ⁺⁺			4,6		
	Cl ⁻			98	99	90
	CO2T mmlt/l					
	F H					
	Urée g/l			0,21		
	Glucose g/l			1,6		
	Protides		63			
	Cholestérol					
	Amylosemie uw		14	25	16	
U R I N E S	Na meq/l	5	13			
	K meq/l	21	4,8			
	Cl meq/l	52	73			
	Ca		4,9			
	Urée					
	Sucre					
	Amylosurie uw		64			

TABLEAU I b

		M A R S 1973							
		1	2	3	5	6	7	8	9
S A N G	Na ⁺ meq/l	137	142	127	125	134	140	146	144
	H ⁺	2,1	2,9	2,4	2,3	3,1	2,8	2,2	2,5
	Ca ⁺⁺	4,6	4,3		4			3,8	2,4
	Cl ⁻	107	109	107	113	100	105	102	102
	CO2Tmmles/l	13	22	21	18	19,5	20,5	20	25
	P.H.	7,35	7,47	7,38	7,44	7,49	7,45	7,45	7,53
	Urée g/l	1,62	1,35	1,27	0,78	0,36	0,38	0,38	0,35
	glucose g/l	1,28	1,40	1,21	1,24	1,16	1,04	0,96	10,8
	Prodides g/l	62	56		52		61	58	58
	Cholestérol								
	Amyloséruesuw								
U R I N E S	Na me/q.l		105		66	89		89	72
	K meq/l		9,9		19	13,8		19	12
	Cl meq/l		120			120		137	109
	Ca								
	Urée								63
	Sucre								
	Amylosurieuw		64						

TABLEAU I c

		M A R S 1973							
		11	14	16	17	19	20	21	24
S A N G	Na ⁺ meq/l	142	147	141	153	148	147	146	143
	K ⁺	,26	2,3	2,5 a	2,8	2,3	3,8	3,1	3,1
	Ca ⁺⁺	3,5				4,6		4,7	4,6
	Cl ⁻	110	93	98	100	103	102	101	101
	CO2t mmle/l	29	32,5		29,5	20	26,5	26	19
	PH	7,54	7,56		3,37	7,32	7,41	7,42	7,45
	Urée g/l			0,50	0,56				0,57
	Glucose g/l			1,54	1,08				2,03
	Protides g/l								64
	Cholestérol								
	Amylosurie uw								
U R I N E S	Na meq/l							61	
	K meq/l							20	
	Cl meq/l							90	
	Ca								
	Urée							13,5	
	Sucre							—	
	Amylosurie uw								

TABLEAU I d

		M A R S 1973			A V R I L 1973				
		28	30	31	2	4	5	6	7
S A N G	Na ⁺ meq/l	145	147	141	135	148	144	147	
	H ⁺	3,48	3,9	3,3	3	3,3	3,8	3,4	
	Ca ⁺⁺			4,4		4,1		4,4	4,4
	Cl ⁻	9,65	97	99	105	99	99	102	
	CO2Tmmles/l	21,6	26,5	26	23	29,5	26	25,5	
	PH	7,30	7,45	7,51	7,62	7,41	7,46	7,39	
	Urée g/l	0,48	0,27	0,25	0,30	0,24	0,35	0,42	
	Glucose g/l	0,88	1,51	1,04	1,08	0,03	0,98	0,95	
	Protides g/l	63				62		62	
	Cholestérol								
	Amylosurieuw								
U R I N E S	Na meq/l								
	H meq/l								
	Cl meq/l								
	Ca								
	Urée								
	Sucre								
	Amylosurieuw								

TABLEAU I e

		A V R I L 1973				M A I 1973		
		8	16	20	24	2	3	4
S A N G	Na ⁺		146	146	149	134	136	141
	K ⁺		2,8	2,3	2,6	2	1,9	1,8
	Ca ⁺⁺	4,6	4,6	4,3				
	Cl ⁻		104	104	107	121	105	105
	CO2Tmmles/l		26	22,5	19	8	16	14,5
	PH		7,43	7,44	7,30		7,24	7,30
	Urée				0,47			
	Glycémie				0,88			
	Protides				62			
	Cholestérol							
	Amylusérie							
U R I N E S	Na ⁺							
	K ⁺							
	Cl ⁻							
	Ca							
	Urée g/l							
	Sucre							
	Amylosurie							

TABLEAU I f

		DECEMBRE 1973				JANVIER 1974			
		27	29	30	31	1	2	3	4
S A N G	Na ⁺	125	130	138	136	138	143	141	142
	K ⁺	200	2,2	3,8	3,3	4,2	2,8	2,6	2,6
	Ca ⁺⁺	4,1	3,5	4	3,9	3,6	3,6	3,5	2,6
	Cl	102	103	110	105	118	110	108	106
	CO2T mmles/l	10,5	11	11	16	10	13	16	21
	PH	7,5	7,36	7,28	7,44	7,33	7,39	7,40	7,43
	Urée	1,40	1,49	3,24	2,52	1,90	2,04	1,44	1,76
	Glycémie	1,40	1,49	2,82	2,04	1,58	0,94	0,85	1,76
	Protides	73	63		59	69	60	60	
	Cholestérol								
	Amylasérie	18							
U R I N E S	Na ⁺		31				89	94	100
	K ⁺		22				13	13	12
	Cl ⁻		62				103	120	115
	Ca								
	Urée g/l		9				3,5	4,6	2,6
	Sucre								
	Amylosurie	32							
Selles - élimination du Potassium en meq/l		95 meq/l				85 meq/l			

TABLEAU I g

		J A N V I E R 1 9 7 4							
		5	6	7	8	9	10	11	12
S A N G	Na ⁺	140	145	144	143	139	139	139	136
	K ⁺	2,7	1,7	2,6	2,7	2,7	2,4	2,4	2,4
	Ca ⁺⁺	2,9	3,1	3,2		3,1	3,4	2,9	3,3
	Cl ⁻	103	105	103	106	106	106	104	108
	CO2Tmmles/l	22	21	2,35	16,5	17,6	16,5	18,5	15
	PH	7,46	7,20	7,43		7,35	7,38	7,39	7,44
	Urée		0,50	0,42	0,45	0,40	0,52	0,55	0,47
	Glycémie		17,0	1,22	1,03	1,08	0,98	1,22	1,51
	Protides	57	56	56	56	63	65	61	60
	Cholestérol								
	Amylosurée								
URINES	Na ⁺	94		79		54	41		78
	K ⁺	17		26		36	34		8
	Cl ⁻	119				101	95		143
	Ca								
	Urée g/l	3,5		6		9	12		6
	Sucre								
	Amylosurie								
Selles - élimination du Potassium en meq/l.									
50 meq/l									

TABLEAU I h

		JANVIER 1974							
		14	15	16	17	18	19	22	
SANG	Na ⁺	140	139	136	146	139	138	139	139
	K ⁺	3	3,3	2,9	2,9	3,8	4,9	3,2	3,5
	Ca ⁺⁺	3,4	3,2			3,6	4	4,1	
	Cl ⁻	105	106	104	104	111	109	101	107
	CO2Tmmles/l	18,5	20,5		19	20	19		
	PH	7,39	7,45	7,48	7,48	74,2	7,45	7,35	7,47
	Urée	0,40	4,30			0,29	0,32	0,38	0,43
	Glycémie	1,02	1,06			2	0,90	1,32	1,90
	Protides	64	61						
	Cholestérol								
	Amylosurie								
URINES	Na ⁺	78	76			83			
	K ⁺	8	12			11			
	Cl ⁻	143	91			134			
	VCa								
	Urée g/l	6,	7,5			7			
	Sucre								
	Amylosurie								
Selles- éliminations du Potassium en meq/l.		62 meq/l							

TABLEAU I i

		J A N V I E R 1974					FÉVRIER 1974		
		26	27	28	29	30	4	5	7
S A N G	Na ⁺	138	152	141	138	142	137	135	
	K ⁺	3,4	4,3	2,9	2,9	3,5	3,3	3,2	
	Ca ⁺⁺	5,1	4,8		3,8		4	4,0	
	Cl ⁻		99	96		94	98	105	
	CO2Tmmles/l						28	19	
	PH	7,46	7,42	7,50	7,49	5,47	7,44	7,45	
	Urée		0,64	0,67	0,68	0,48	0,54	0,43	
	Glycémie			1,30	1,26	1,44	1,8	0,84	
	Protides							66	
	Cholestérol								
	Amylosurie								23
U R I N E S	Na ⁺					129		90	
	K ⁺					28		34	
	Cl -					120		122	
	Ca								
	Urée g/l	2,2		7,8	8	6		5	
	Sucre								
	Amylosurie								
Selles - éliminations du Potassium en meq/l.								65	

TABLEAU I j

		FÉVRIER 1974						
		8	9	13	19	121	23	
S A N G	Na ⁺	143	130	147	140	142		
	K ⁺	2,8	2,8	19	2,6	1,9		
	Ca ⁺⁺			4,6	4,1	4,1		
	Cl ⁻	102	97	98	102	106		
	CO2Tmmles/l	28	21	29,5	19	22		
	PH	7,48	7,40	7,50	7,32	7,43		
	Urée	0,46	0,37	0,44	0,49	0,38		
	Glycémie	2,12	1,30	1,54	1,06	0,94		
	Protides	66		65	66	64		
	Cholestérol							
	Amylosurie							
U R I N E S	Na ⁺	140		53	152		136	
	K ⁺	72		24	1		10	
	Cl ⁻	97		51	116			
	Ca							
	Urée g/l	20,7		26	13,8			
	Sucre							
	Amylosurie		16					

TABLEAU I k

Amplitude $V_{m, \text{max}}$
mV

1000

700

600

500

400

300

200

100

0

-100

-200

-300

-400

-500

-600

-700

-800

TABUERO n.º 2

Período de 28/12/83 a 28/1/84

do Aproveitamento hidroeléctrico da Barragem



28/12/83 29/12/83 30/12/83 31/12/83 1/1/84 2/1/84 3/1/84 4/1/84 5/1/84 6/1/84 7/1/84 8/1/84 9/1/84 10/1/84 11/1/84 12/1/84 13/1/84 14/1/84 15/1/84 16/1/84 17/1/84 18/1/84 19/1/84 20/1/84 21/1/84 22/1/84 23/1/84 24/1/84 25/1/84 26/1/84 27/1/84 28/1/84

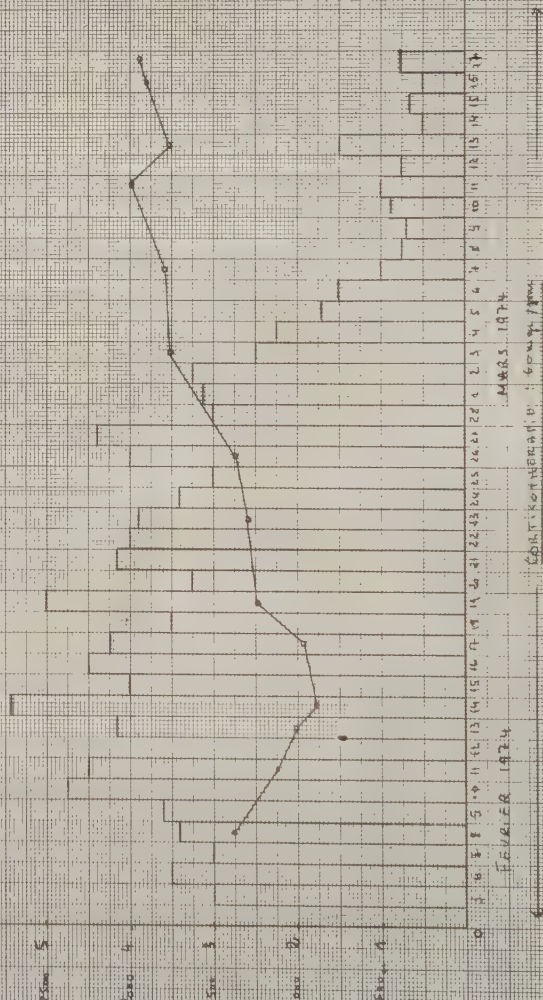
0 100 200 300 400 500 600 700 800 900 1000

TABLEAU n° 3

Donnée de l'altitude
en m. de l'altitude
Kilomètres

Période du 5/2/74 au 17/2/74

Evolution de la production et de volume des ventes



FEBRUER 1974

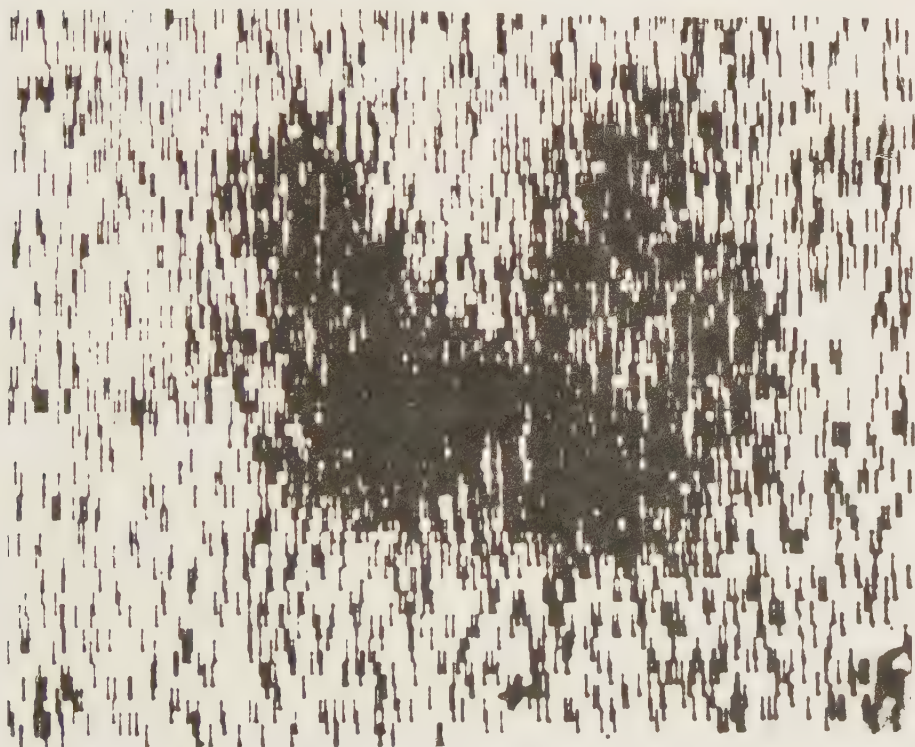
MARS 1974

Continuation de la période

SCINTIGRAMME THYROIDIEN

Madame L... - Le 14 Février 1973

Service des Isotopes (Professeur MEYNIEL)



III – LES TUMEURS DIARRHÉOGENES

A – LE DIAGNOSTIC POSITIF DES DIARRHÉES DITES MOTRICES

Nous rappellerons brièvement que le diagnostic positif de ces diarrhées par accélération du transit repose sur :

a) La coprologie

Les selles sont hyperhydratées et riches en électrolytes. Constatation curieuse : il n'existe pas de véritable malabsorption, la stéatorrhée est rare.

b) L'épreuve au Carmin

Elle nous montre l'apparition en 4 à 6 heures de selles rouges, après l'administration du cachet (au lieu des 18 heures pour un transit normal).

c) Les données fournies par le transit baryté

Dans ces cas, le temps de transit est diminué et il faut au maximum 2 heures 30 minutes pour que la bouillie barytée parvienne à la valvule iléo-cœcale.

d) L'hyperglycémie provoquée per os.

Elle est un signe excellent en faveur de la diarrhée motrice lorsqu'elle est de type paradiabétique et ne doit pas orienter à tort vers le diabète. En effet, chez les sujets à transit du grêle accéléré, l'augmentation de la surface d'absorption due à la progression trop rapide du contenu intestinal rend compte de l'augmentation excessive de la glycémie.

B – DESCRIPTIONS CLINIQUES – ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES

a) Les tumeurs carcinoïdes

Bien connues, les tumeurs carcinoïdes nous retiendrons peu ; nous en rappellerons les caractères essentiels.

En 1867, LANGHANS signale la découverte au niveau de l'épithélium iléal, d'une tumeur polypoïde de nature infiltrante et c'est à LUBARSCH, en 1888 que l'on doit la première description anatomo-pathologique. Puis, ce sont les travaux de NICOLAS, en 1890 et ceux de KULTCHITZKY, sept ans plus tard qui reconnurent et décrivent les cellules claires de l'épithélium intestinal.

Enfin, MASSON démontre que les tumeurs carcinoïdes étaient caractérisées par les cellules argentaffines dérivées des cellules de KULTCHITZKY et siégeant au fond des glandes de LUBERKUHN de l'épithélium gastro-intestinal.

Après cette période anatomique pure, fait suite une étape anatomo-clinique et biologique : c'est aux auteurs suédois (BJORK, AXEN et THORSON) en 1952 que l'on doit la première description du syndrome clinique et LAMBECK en 1953, PERNOW et WALDENSTROM en 1954 constatent des élévations anormales du taux de sérotonine.

I – Localisation et classification

La localisation des tumeurs carcinoïdes peut être, soit digestive, soit extra-digestive. D'après JOUANNEAU et MALAFOSSE (60).

A) Les carcinoïdes digestifs sont de loin les plus fréquents :

On distingue :

- 1) **Les carcinoïdes gastriques.** Ils sont rares. Leur fréquence variant entre 2 et 4 % des cas.

- 2) Les carcinoïdes duodéno-pancréatiques et des voies biliaires. 2 % des cas.
- 3) Les carcinoïdes de l'intestin grêle. Leur fréquence est de 30 % en moyenne ; 40 % dans le rapport de JOUANNEAU et MALAFOSSE.
- 4) Les carcinoïdes appendiculaires sont les plus fréquemment rencontrés : 33 % des cas (60), 69 % dans la revue de SANDERS.
- 5) Les carcinoïdes du diverticule de Meckel. Extrêmement rares, une cinquantaine de cas ont été relevés dans la littérature mondiale.
- 6) Les carcinoïdes du côlon. Ils ne représentent que 2 % des cas en moyenne ; la localisation préférentielle étant cœcale.
- 7) Les carcinoïdes du rectum. Leur fréquence moyenne va de 5 à 10 % des cas.

B) Les carcinoïdes extra-digestifs

- 1) Les carcinoïdes bronchiques sont très rares.
- 2) Les carcinoïdes primitifs de l'ovaire également très peu fréquents : 34 cas ont été colligés par BENDJABALLAH en 1969.

Les tumeurs carcinoïdes sont différenciées par des techniques histo-chimiques (chromoargentaffinite, diazoréaction) qui permettent de révéler la présence au sein de la cellule, de sérotonine. WILLIAMS et SANDLER (116), ont proposé une classification des tumeurs carcinoïdes selon leur origine embryologique au niveau des différentes parties de la cavité intestinale primitive et leurs critères histo-chimiques, biologiques et cliniques.

D'après WILLIAMS — SANDLER (116).

	Intestin Antérieur Estomac Duodénum Pancréas	Intestin Moyen Grêle Appendice Colon droit	Intestin Postérieur Colon gauche Rectum
Histologie	de type trabeculaire	caractéristique	de type trabeculaire
Argentaffinité et Diazoréaction	Négative le plus souvent	positive ^a	souvent négative
Syndrome carcinoïdien	fréquent	fréquent	0
5 HIAA urinaire	basse	élevée	non mise en évidence
5 HT intra-tumorale	élevée	élevée	normale

Ainsi, s'opposent notamment les tumeurs à localisation gastrique, duodéno-pancréatique à réactions histochimiques négatives et les tumeurs à localisation appendiculaire ou de l'intestin grêle dont les caractéristiques histochimiques sont de présenter une chromoargentaffinité et une diazoréaction positives.

II — Les aspects cliniques

Les tumeurs carcinoïdes ont, bien entendu, une symptomatologie propre à leur siège. A côté des manifestations loco-régionales impersonnelles communes à toutes les tumeurs (douleurs abdominales, troubles du transit, vomissements, accidents sub-occlusifs), le syndrome carcinoïdien représente le dénominateur commun de ces tumeurs pouvant venir révéler l'affection. Il est lié au volume tumoro-métastatique.

Le syndrome carcinoïdien appelé par certains auteurs « phase métastatique » comporte :

A) Des troubles cutané-muqueux

Le flush véritable « orage vasomoteur » (GEOFFROY) est le signe le plus évocateur. Il apparaît sous forme d'accidents paroxystiques au cours de l'évolution, brusquement, inopinément, ou après un facteur déclenchant (boissons glacées, alcoolisées, émotion ...) et consiste en une rubéfaction soudaine envahissant le visage et pouvant s'étendre au cou, aux épaules, au thorax. Sa durée est de quelques minutes et s'installent, ensuite, classiquement, la phase de cyanose, puis la phase de pâleur ; l'ensemble se déroulant en une dizaine de minutes. Cet orage vasomoteur est, dans plus de la moitié, des cas, accompagné :

- de manifestations respiratoires à type de dyspnée asthmatiforme
- d'une accélération du pouls avec chute tensionnelle
- de troubles psychiques : céphalées, angoisse...

A long terme, apparaîtront des modifications cutanées à type d'érythrocyanose, de télangiectasies, voire une atrophie cutanée avec aspect pella-groïde.

B) Des troubles digestifs

Ils sont dominés par la diarrhée. Celle-ci apparaît dans 70 % des cas. C'est une diarrhée motrice liquide souvent permanente, avec émission pluriquotidienne de selles molles ou apparaissant par accès très sévères. Sa persistance s'accompagne de déperdition hydroélectrolytique et protidique.

C) Les signes cardio-vasculaires

Ils constituent « la cardiopathie carcinoïde ». Tardive et peu fréquente, elle est un signe de mauvais pronostic.

Sa traduction clinique reste longtemps représentée par une dyspnée d'effort qui devient à long terme permanente. Ensuite, s'installent des signes d'atteinte valvulaire généralement droite avec insuffisance ventriculaire droite, parfois une sténose de l'artère pulmonaire.

D) Signes neuro-psychiques

Le retentissement psychique est classique chez les patients porteurs d'une carcinoïdose. Il peut s'agir de névrose d'angoisse, d'asthénie invincible, voire de troubles encéphaliques à type de confusion avec désorientation temporo-spaciale, de stupeur, radiographies du crâne et électro-encéphalogramme étant normaux.

E) Enfin, la présence d'une hépatomégalie régulière témoigne de la présence de métastases qui s'associent dans 90 % des cas à un syndrome carcinoïdien.

III – Les examens complémentaires

Le diagnostic repose sur les examens biologiques essentiellement et sur l'exploration radiologique et endoscopique plus accessoirement.

A) L'enquête biologique est, bien sûr, dominée par le dosage de la sérotonine sanguine et de ses produits de dégradations : les 5 HIAA urinaires (5 hydroxyindolacétique).

Les résultats :

- a) Il y a élévation de la sérotoninémie. Un taux normal est compris entre 0,02 et 0,3 gamma/ml. On obtient en général, en cas de carcinoïdes, des valeurs dépassant plusieurs gamma.
- b) Augmentation des 5 HIAA urinaires : un syndrome carcinoïdien est suspecté pour des taux supérieurs à 35 mg/24 heures (normal : de 3 à 12 mg/24 heures). Enfin, la chromatographie des urines montre la présence de sérotonine (5 HT) et de son précurseur le 5 hydroxytryptophane (5 HTP).

B) Les autres éléments paracliniques du diagnostic sont de valeur variable

- 1) La radiologie digestive par transit ou lavement baryté apporte des signes directs mais non spécifiques dans un peu plus de la moitié des cas. Aussi, un examen négatif ne peut faire écarter le diagnostic (images de tumeur, une lacune, un refoulement).
- 2) L'endoscopie digestive en plein essor devrait être un examen indispensable dans l'approche du diagnostic, mais l'expérience dans ce domaine est encore de trop court recul.
- 3) Les angiographies (en particulier l'artériographie cœlio-mésentérique), permettent dans quelques cas, le diagnostic direct de la tumeur par modification des branches artérielles et de déceler la présence de métastases hépatiques.
- 4) La scintigraphie hépatique permet une meilleure définition topographique des métastases.

IV – Anatomie pathologie

A) Macroscopie

Généralement de petite taille, le diamètre d'une tumeur carcinoïde varie de quelques millimètres à 1 ou 2 centimètres, les métastases étant souvent plus volumineuses que la tumeur primitive ; ces dernières ont fait l'objet de plusieurs travaux. Des différents chapîtres du rapport de JOUANNEAU et MALA-FOSSE, il ressort que l'apparition de métastases peut être liée à la taille de la tumeur, mais surtout à l'origine topographie de la tumeur :

– D'après CROWDER SUDD et DOCKERTY, pour une tumeur de moins de un centimètre, les métastases n'apparaissent que dans 2 % des cas ; si la tumeur atteint de un à deux centimètres, les envahissements atteignent 20 % et si elle dépasse cinq centimètres, l'atteinte métastatique est relevée dans 80 % des cas.

— Un élément topographique semble être fondamental :

- si le siège de la tumeur est au niveau de l'intestin grêle , l'envahissement métastatique est de 80 % avec 46 % de métastases hépatiques.
- au niveau du côlon : 100 % d'envahissement régionaux dont 30 % de métastases hépatiques.
- au niveau de l'estomac et du duodénum : 30 %
- au niveau de l'appendice : 0 % (pour JOUANNEAU)
- au niveau du rectum : 10 %.

B) Histologie

MASSON, en 1924, étudiant l'histogénèse des tumeurs carcinoïdes fait ressortir que l'élément de base est la cellule de NICOLAS-KULSCHITZKY ou cellule entérochromaffine (ou cellule E.C.), ou argentaffine, normalement disséminée tout le long de la muqueuse gastro-intestinale et même en dehors de celle-ci (bronches, ovaires ...).

- 1) Sur le plan histochimique, rappelons que les cellules ont la propriété d'être argyrophiles (elles absorbent l'argent), de réduire en nitrite le nitrate d'argent ammoniacal (argentoréductrices) et de réagir avec les sels de Diazonium (Diazoréaction positive) avec des variantes en fonction de leur origine embryologique, nous l'avons vu. Enfin, après fixation formulée, on peut obtenir une fluorescence à l'examen en lumière ultra-violette.
- 2) Le microscope électronique montre qu'il s'agit d'une cellule sécrétante contenant de nombreux grains sécrétoires de 0,3 u environ situés au pôle basal et à la partie moyenne de la cellule.

V — L'évolution clinique est classiquement d'assez longue durée, mais :

L'apparition du syndrome carcinoïdien est considérée comme correspondant le plus souvent à la présence de métastases hépatiques. Il représen-

te un facteur de gravité important, responsable de plus de 60 % de décès précoces.

Moins d'un malade sur cinq survit au-delà de 9 ans, le délai de survie d'un carcinoïde avec métastases hépatiques ne dépassant exceptionnellement 5 ans ce qui modifie le caractère traditionnellement rassurant de l'évolution.

VI – Le traitement

Encore, à l'heure actuelle, essentiellement chirurgical et consiste en l'exérèse dans les limites les plus larges de l'ensemble tumorométastatique, qui permet d'apporter des rémissions cliniques et biologiques à long terme. Une place doit être faite au traitement du syndrome carcinoïdien, c'est-à-dire des métastases qui consiste en l'emploi de médicaments bloquant la sérotonine et des adjuvants divers. Nous ne ferons que les citer :

- antisérotonines
- parachlorophénylalanine inhibant la synthèse de la sérotonine
- le méthylsergide (Désernyl)
- la chlorpromazine contre le flush
- les antibradykinines
- l'hypophysiolyse à l'Yttrium encore à l'étude.

VII – Du point de vue physiopathologique, nous rappellerons que l'activité entéromotrice de la sérotonine est bien connue et il est probable que la diarrhée puisse lui être imputée.

Néanmoins, les accès de flush ne lui sont sûrement pas entièrement redevables ; il est notamment acquis que les carcinoïdes peuvent sécréter également de la kalicréine enzyme permettant la transformation du bradykinogène plasmatique en bradykinine dont l'action vasomotrice est importante.

D'autre part, certains auteurs discutent de la responsabilité de prostaglandines récemment isolées dans la genèse du syndrome carcinoïdien et, en particulier, de la diarrhée.

b) Carcinome médullaire de la thyroïde

HAZARD, HAWK et CRILE (53), en 1959, individualisent les premiers sur des constatations anatomopathologiques une forme particulière de cancer thyroïdien de structure solide, anaplasique, indifférenciée avec, dans le stroma, des dépôts de substance amyloïde en quantité variable.

En 1966, WILLIAMS, BROWN et DONIACH (117), remarquent les particularités cliniques du cancer médullaire thyroïdien, la fréquence de la diarrhée associée, parfois la présence d'épisodes de flush cutané et l'association à d'autres tumeurs ; nodules parathyroïdiens, phéochromocytomes, neurofibromes cutanées de Recklinghausen ou des anomalies dysmorphiques type syndrome de Marfan. La même année, PEARSE et coll. montrent que la Thyrocalcitonine est sécrétée par les cellules parafolliculaires ou cellules C thyroïdiennes. Cette affection de déterminisme probablement génétique est rare.

FLETCHER en 1970 collige 249 cas. Elle représente pour WILLIAMS (117) 10 % des cancers thyroïdiens.

Sa répartition paraît égale entre les deux sexes et son âge de survenue est variable puisque des observations ont été reportées chez l'enfant et le vieillard. Son incidence familiale est reconnue et cette affection se transmet sur un mode autosomique dominant à forte pénétrance (WILLIAMS).

I – L'étude clinique

Le diagnostic est souvent tardif du fait de la lente évolution de ces tumeurs.

1) La tumeur thyroïdienne

Souvent, révélatrice, elle se présente comme un nodule ferme, isolé, voire comme une masse envahissant la région cervicale à des stades plus tardifs. Elle s'accompagne souvent d'adénopathies cervicales et médiastinales (38 % des cas pour IBANEZ).

2) La diarrhée

Elle apparaît comme fréquente ; elle existe, en effet, dans 30 % des cas (52 - 59 - 117).

La date d'apparition est très variable : tantôt, elle survient après la découverte de la tumeur, tantôt simultanément, mais plus souvent elle précède de quelques mois, voire de plusieurs années, les signes directs de la tumeur (DEBRAY) (26).

Les selles sont le plus souvent liquides, homogènes. Diurnes et nocturnes, elles se répartissent presque également dans les 24 heures. Leur nombre est compris entre 5 et 10 par jour. Les traitements symptomatiques sont, dans la plupart des cas, inefficaces. Cette diarrhée s'accompagne habituellement d'un amaigrissement qui peut aller jusqu'à 10 kg, 14 kg dans une observation de DEBRAY (26) voire au-delà de 20 kg.

3) *Des manifestations vasomotrices* prenant l'aspect de flush analogues à celles du syndrome carcinoïdien ont été décrites.

II – Les examens complémentaires

A) Étude de la diarrhée

- 1) Les examens radiologiques courants : Transit gastroduodéal, transit du grêle, lavement baryté, ne révèlent aucune anomalie morphologique, mais le temps de transit est franchement accéléré : dans une observation de DEBRAY la baryte est passée de l'estomac au cœcum en 15 mn, alors que, normalement, ce transit s'effectue en plus de 3 heures.
- 2) Le test au Carmin, épreuve très facilement réalisable consiste à faire ingérer 2 sachets de 0,50 g de Carmin. Alors que, normalement, l'émission des selles rouges devrait apparaître au bout de 24 heures, elle suit, ici, de quelques heures (2 à 3) l'ingestion du produit.
- 3) L'examen des selles permet de relever l'abondance de cellulose digestive.

Les trois examens permettent de conclure à une diarrhée dite motrice, liée à une accélération du transit intestinal (DEBRAY).

B) Étude thyroïdienne

Il importe aujourd'hui, devant toute diarrhée motrice de rechercher de parti pris une tumeur thyroïdienne. A cet égard, la scintigraphie thyroïdienne et éventuellement une biopsie ganglionnaire seront autant d'arguments forts pour le diagnostic.

Le scintigramme thyroïdien à l'iode radioactif montre en général une lacune hypofixante réalisant le « nodule froid ».

C) Étude biologique

Elle est déterminée par le dosage de la thyrocalcitonine selon 2 méthodes :

1) Méthode biologique

La 1ère en date, elle apprécie quantitativement l'action hypocalcémisante et hypophosphatémisante de la substance à tester.

— Les résultats (D'après MILHAUD) :

	Normaux	Cancer médullaire
Sang	Indétectable	4 à 120 mU/ml
Thyroïde	0,2 mU/mg	0,6 à 580

2) Méthode radioimmunologique

Beaucoup plus sensible a été mise au point par TASHJAN.

En cas de carcinome médullaire de la thyroïde, ce dosage a toujours montré des taux supérieurs à 1 ng/ml voire même 50 ng/ml.

	Normaux	C. M. T.
Sang	0,064 ng/l	14 à 700
Thyroïde	1,8 ng	3 à 3000

Cette méthode est d'un apport considérable pour l'approche d'un diagnostic précoce et pour surveiller les malades traités. Le reste de l'enquête biologique et particulièrement, à visée thyroïdienne, est normal, ou n'apporte aucun élément en faveur.

III – L'Anatomie pathologique

A) Sur le plan macroscopique

Il s'agit le plus généralement d'une tumeur solide, blanchâtre.

Fréquemment, (75 % des cas), il s'y associe une atteinte du côté opposé. Son extension précoce par voie lymphatique est bien connue. Les ganglions cervicaux les premiers touchés sont envahis dans 60 à 80 % des statistiques. Peuvent être envahis également, les poumons, le foie, voire les ganglions médiastinaux.

B) Sur le plan microscopique

HAZARD et coll., WILLIAMS et coll., IBANEZ et coll. (53 - 117 - 59), ont, dans leurs publications, détaillé les caractères histologiques du carcinome médullaire de la Thyroïde. Il s'agit, en général, d'un processus prolifératif fait de cellules arrondies, polyédriques ou fusiformes disposées en îlots ou en travées. Ce sont des éléments à caractères argyrophiles qui correspondent aux cellules parafolliculaires ou cellules C.

Le stroma est abondant et contient en plus ou moins grande quantité une substance amyloïde détectée par les colorations au rouge congo, au violet

de Méthyle et à la thioflavine. Dans quelques observations, cette substance amyloïde peut marquer (TUBIANA) (108) et n'exclut pas forcément le diagnostic.

IV – Éléments de physiopathologie

A) La thyrocalcitonine (Rappel)

Hormone hypocalcémiante et hypophosphorémiante, la Thyrocalcitonine a été mise en évidence dans la Thyroïde normale par HIRSCH, GAUTIER et MUNSON (57), PEARSE et coll., en 1966, montrent, par des techniques d'immunofluorescence, la présence de grains de thyrocalcitonine dans les cellules parafolliculaires ou « cellules claires » ou « cellules C » et des travaux analogues entrepris simultanément par MILHAUD prouvent que la sécrétion de Thyrocalcitonine revient en priorité aux cellules C.

Cette hypersécrétion de Thyrocalcitonine par la tumeur ne s'accompagne que rarement d'hypocalcémie et d'hypophosphorémie. Ce fait n'a pas encore reçu d'explication formelle : existe-t-il :

- un hyperparathyroïdisme réactionnel ?
- une insensibilité chez ces malades, à l'action prolongée de la Thyrocalcitonine sur l'os, celle-ci normalement s'opposant au transfert du calcium de l'os vers le sang ?

B) Pathogénie de la diarrhée

La diarrhée du cancer médullaire de la thyroïde a une origine tumorale : son exérèse entraîne sa disparition et la récurrence s'accompagne d'une reprise diarrhéique. Ceci sous-entend la sécrétion d'un facteur humoral responsable de cette diarrhée motrice, l'hyperthyroïdie n'existant pas dans ces carcinomes.

Étant donné certaines manifestations cliniques, histologiques et biologiques, communes avec les tumeurs carcinoïdes dans certains cas, il a été incriminé un mécanisme commun dont la sérotonine serait l'élément responsable. Mais dans la plupart des cas, le métabolisme de la sérotonine n'est pas perturbé dans les carcinoïdes médullaires de la thyroïde.

Actuellement, on ne peut considérer la diarrhée que comme liée soit à l'hypersécrétion de Thyrocalcitonine, soit l'expliquer par les mécanismes envisagés pour les carcinoïdes, voire par la sécrétion de prostaglandine comme le suggère WILLIAMS (117).

En fait, il est impossible de l'affirmer à l'heure actuelle, d'autant plus que LICHTENSTEIN (67) révèle dans 1 observation la persistance d'une thyrocalcitonine élevée en post-opératoire alors que la diarrhée avait disparu.

V – Évolution

En l'absence de traitement, l'évolution très lente s'étend sur plusieurs années, la mort résultant, soit de l'atteinte des voies aériennes, soit de la diffusion métastatique.

VI – Traitement

A l'heure actuelle, le seul traitement efficace est chirurgical et doit consister en une thyroïdectomie totale du fait de la plurifocalité fréquente du cancer, associé à un curage ganglionnaire uni ou bilatéral si nécessaire. Reste le problème d'une cobalthérapie associée, celui-ci n'a pas été posé.

Les résultats sont parfois spectaculaires sur la diarrhée, quand la tumeur n'est ni trop étendue, ni trop métastatique ; mais elle peut réapparaître lors d'une récurrence tumorale ou ganglionnaire.

L'ADÉNOME THYROÏDIEN A CELLULES C

Sur des travaux récents (1970 - 1971) de GILBERT-DREYFUS (45) rapportant trois observations, de BESKID et coll. (10), de LICHTENSTEIN et coll. (1974) (67), il apparaît que toute tumeur à Calcitonine n'est pas synonyme de cancer médullaire à stroma amyloïde. C'est pourquoi, en parallèle, une place doit être faite ici à l'adénome thyroïdien à cellules C.

Il découle des observations de ces auteurs qu'une tumeur à thyrocalcitonine sans stroma amyloïde peut être :

- un cancer trabéculaire (une observation de GILBERT-DREYFUS)
- un adénome bénin.

A la lumière de leurs travaux, il découle que ces adénomes thyroïdiens bénins considérés comme des nodules froids hypofixants sont formés de cellules ayant les caractéristiques histochimiques d'adénomes à cellules C (10), voire histologiquement mixtes (45) avec coexistence de formations cellulaires parafolliculaires et folliculaires.

L'étude cytochimique de ces adénomes d'après le travail de BESKID et coll. révèle une activité enzymatique intense des cellules (déshydrogénase succinique, cytochrome oxydase) ; les auteurs considérant alors que ces enzymes interviennent probablement dans la synthèse de la Calcitonine. Enfin, dans le cytoplasme de ces cellules auraient été détectées par la méthode de fluorescence en U.V., des amines fluorogènes dont la sérotonine (10).

De ces adénomes, il a été possible d'extraire une substance ayant l'action de la Calcitonine, à des doses très nettement supérieures à celles décelées dans la thyroïde normale. Cependant, ces quantités sont inférieures à celles dosées dans les cancers médullaires et l'activité biologique moindre (10).

La teneur des adénomes en Calcitonine révélée par GILBERT-DREYFUS et MILHAUD dans une observation varie entre 0,54 - 1, 30 - 3 mU/mg. La calcitonémie dépassant 10 mU/ml par méthode biologique.

Enfin, l'existence dans deux observations (10 - 45), d'une diarrhée comme dans le carcinome, témoin de la mise en circulation d'une substance excitant la musculature lisse intestinale, laisse sous entendre probablement que ces adénomes bénins à cellules C sont dotés d'un potentiel sécrétoire polymorphe (GILBERT-DREYFUS). Quoi qu'il en soit, il est encore impossible, à l'heure actuelle, devant le si petit nombre de cas colligés, d'opposer ou de rapprocher tumeurs sans stroma amyloïde et tumeurs avec stroma amyloïde. L'élément différentiel se situerait-il au niveau d'une tare génétique dont seuls les carcinomes à stroma amyloïde seraient porteurs ? (GILBERT-DREYFUS). L'avenir le confirmera.

c) Le syndrome de ZOLLINGER-ELLISON ou GASTRINOME

En 1955, ZOLLINGER et ELLISON rapportent deux observations associant :

- des ulcères récidivants
- une élévation de la sécrétion acide gastrique
- une tumeur pancréatique non insulino-sécrétante et avancent l'hypothèse d'une hormone sécrétée par la tumeur déclenchant l'hypersécrétion gastrique et les ulcères. GREGORY, en 1960, met en évidence au niveau des cellules non bêta une substance « gastrin like » pouvant provoquer une hyperacidité gastrique. Dix ans plus tard, ce même auteur, avec TRALY, synthétise la gastrine humaine.

Actuellement, il est donc parfaitement établi que le syndrome de ZOLLINGER ELLISON est provoqué par une tumeur langheransienne sécrétant des quantités accrues de gastrine. Ce syndrome à potentiel souvent malin est rare : un millier de cas sont colligés dans la littérature mondiale.

I – L'étude clinique

Survenant à tout âge, mais principalement entre la deuxième et la cinquième décennie avec une légère prédominance masculine, le gastrinome peut cliniquement se caractériser par trois ordres de signes :

- une maladie ulcéreuse dans 93 % des cas (ELLISON)
- une diarrhée dans 40 à 60 % des cas
- un syndrome polyendocrinien dans 15 % des cas (BONFILS)

A - La maladie ulcéreuse est la principale manifestation

Si cette maladie ulcéreuse peut, dans quelques cas, se dérouler de manière apparemment banale, la plupart du temps, l'étude clinique est suggestive par ses particularités propres :

- Le syndrome douloureux y est particulièrement vif, évoluant par poussées prolongées avec intervalles libres, brefs, surtout nocturne, accompagné de vomissements importants.
- Cette maladie ulcéreuse est récidivante et rebelle aux thérapeutiques ; hormis la gastrectomie totale.
- La localisation des ulcères est atypique :
 - 75 % des ulcères sont duodénaux et plus particulièrement bulbaires et post-bulbaires
 - dans 30 %, il existe des localisations ulcéreuses multiples.
- L'évolution en est sévère : la maladie ulcéreuse peut se compliquer dans 80 % des cas de perforations avec péritonite, d'hémorragies. Les accidents pouvant dans 25 % des cas être des signes révélateurs de ZOLLINGER ELLISON (BONFILS).
- L'association à une diarrhée.

B - La diarrhée est le deuxième critère du tableau dans 50 % des cas

Souvent intermittente et volontiers nocturne, elle peut être abondante (3 à 4 l/24 h) ne contenant ni glaire, ni sang, mais accompagnée parfois de stéatorrhée due à une inactivation de la lipase pancréatique par l'excès de sécrétion acide. Selon son abondance, elle peut être responsable de déperdition hydroélectrolytique importante en particulier potassique et calcique avec toutes les conséquences cliniques que cela suppose.

C - La troisième caractéristique clinique de ZOLLINGER-ELLISON
est sa participation dans 25 à 20 % des cas, au sein d'une ***adénomatose endocrine extra-pancréatique***.

Ainsi, il peut se trouver associé à des adénomes parathyroïdiens, hypophysaires, chromophobes, surrénaliens, thyroïdiens. Cette association adénomateuse réalisant le ***syndrome de WERMER*** ou polyadénomatose de type I. Nous y consacrerons un chapitre spécial.

II – Les examens complémentaires

A) Aspects radiologiques

- La radiologie simple par T.G.D. apporte des arguments de valeur par l'association de signes :

- les ulcères sont volontiers multiples dans 30 à 40 % des cas.
- il existe un liquide de stase dans l'estomac, et dans les premières anses grêles, témoin de l'hypersécrétion gastrique.
- une distension et une hypotonie gastrique, duodénale avec aspect gastrite hypertrophique.

- L'artériographie cœlio-mésentérique permet de distinguer la tumeur pancréatique lorsqu'elle est suffisamment importante.

B) La fibroscopie est actuellement l'examen princeps permettant de visualiser la muqueuse gastrique duodénale.

C) La scintigraphie pancréatique n'a pas donné les résultats escomptés dans l'approche du diagnostic étant donné les petites dimensions tumorales.

D) L'étude biologique

Elle représente un élément essentiel dans l'élaboration du diagnostic :

1) Étude de la sécrétion gastrique : les 4 critères biologiques proposés par BONFILS

a) Une élévation de la sécrétion gastrique basale objectivée par l'aspiration gastrique (1 litre en 2 heures) avec une concentration acide basale supérieure à 100 mEq d'HCl libre par litre. L'étude de la sécrétion nocturne sur 12 heures a été faite la première fois par ZOLLINGER, ELLISON et WILSON (35) les volumes de sécrétion amenés par aspiration dépassent toujours 1 litre et le débit acide est supérieur à 100 mEq (Les chiffres normaux sont respectivement 300 à 600 ml, 10 - 20 mEq).

b) Une élévation de la sécrétion basale horaire avec un débit acide horaire supérieur à 15 mEq (3 - 93) sur estomac non opéré, ou à 5 mEq chez des malades ayant subi une gastrectomie partielle ou une vagotomie pour réduire l'acidité. Cette épreuve est la plus couramment utilisée car plus pratique.

c) Le K 25 inférieur à 35 (BONFILS). Le coefficient K 25 représente la pente de la courbe évoluant les mesures de débit peptique correspondant à un volume de sécrétion acide ramené arbitrairement à 25 ml en fonction du temps. Le K 25 mesure alors le rapport entre l'activité peptique normale et l'acidité gastrique exceptionnellement élevée en cas d'hypergastrinémie ce qui entraîne une baisse de ce rapport. Les valeurs normales se situent entre 35 et 50. En cas de ZOLLINGER ELLISON, les valeurs du K 25 sont inférieures à 35.

d) Une faible augmentation du débit acide après stimulation à l'histamine témoignant d'une saturation de l'activité sécrétoire des cellules, avec un rapport débit basal / débit stimulé supérieur à 0,6.

Dans les cas où toutes les valeurs obtenues sont limites, on peut recourir à des épreuves dynamiques.

- élévation de la sécrétion acide après injection intra-veineuse de calcium chez le sujet porteur d'un S.Z.E.
- élévation également après perfusion de 3 u/kg/h de sécrétine, alors que chez le sujet indemne la sécrétine inhibe la libération de gastrine. Ce fait paradoxal n'a pas reçu encore d'explication.

2) Étude du pouvoir sécrétagogue urinaire ou P.S.U. par la méthode de BONFILS (6)

Ayant remarqué que la gastrine est éliminée par voie urinaire sous forme active, les auteurs imaginèrent une technique de détection du pouvoir gastrinique des urines en cas de ZOLLINGER—ELLISON. Pour cela, la méthode consiste à injecter à des rats porteurs d'une fistule transduodénogastrique un ml d'urine du malade : on recueille la sécrétion gastrique du rat et on compare les résultats avant et après l'injection d'urine.

Les résultats sont positifs en cas de syndrome de ZOLLINGER et ELLISON.

3) Le dosage radio-immunologique de la gastrinémie, permet, maintenant, un diagnostic de quasi certitude. C'est à MAC GUIGAN et TRUDEAU que l'on doit le premier dosage en utilisant pour ce faire des anticorps antigastatine.

Les résultats :

- sujet normal ou porteur d'un ulcère duodénal simple : 20 à 150 picogrammes/ml de sérum
- sujet porteur d'un ZOLLINGER ELLISON : les concentrations sériques peuvent dépasser 1000 pg/ml.
- des taux plus bas (200 à 1000pg/ml) sont compatibles avec le diagnostic, mais des explorations dynamiques sont nécessaires (perfusion de sécrétine ou de glucagon, perfusion calcique) en montrant l'élévation paradoxale de la sécrétion et donc, une activité gastrinémique importante.

III – Anatomie pathologique

1) Macroscopie

Les gastrinomes sont parfois difficiles à retrouver ; ce sont, en effet, généralement de petites tumeurs et le pancréas doit être examiné en totalité. Leur dimension varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres.

La tumeur peut être unique ou multiple. Son siège se situe principalement au niveau de la tête ou de la queue, mais des situations ectopiques peuvent exister (duodénum, paroi gastrique) dans 3 % des cas (ELLISON et WILSON). Enfin, dans certains cas, on ne retrouve ni tumeur, ni métastases, mais uniquement une hyperplasie cellulaire à l'examen histologique (10 cas sur les 41 malades colligés par BONFILS et HUSSON (11)).

Les gastrinomes ont un potentiel malin. ELLISON et WILSON, sur une revue de 249 tumeurs colligent 61 % de tumeurs malignes (malignité histologique ou présence d'une dissémination métastatique).

2) Histologie

La structure générale des gastrinomes est endocrinienne. Les cellules insulaires métachromatiques et argyrophiles par les techniques d'argentation peuvent être classées parmi les **cellules D** dont quelques différences ultra-structurales ont pu être remarquées au microscope électronique.

Enfin, il semble que certains tableaux cliniques évoquant un syndrome de ZOLLINGER ELLISON correspondent à une hyperplasie des cellules G à gastrine de l'antrum (POLAK). Cet auteur alors, propose de distinguer deux types de syndrome de ZOLLINGER ELLISON. Le type I antral, le type II pancréatique pouvant correspondre à deux stades de la même maladie.

IV – Éléments de physiopathologie

A) Les éléments étiopathogéniques de quasi certitude

- hypergastrinémie, hypersécrétion gastrique et maladie ulcéreuse.

La tumeur pancréatique sécrète des quantités importantes de gastrine, c'est un fait acquis. Cette hypergastrinémie retentit par augmentation de la masse des cellules bordantes ce qui a pour effet de provoquer une hypersécrétion gastrique acide et par voie de conséquences la maladie ulcéreuse. D'ailleurs, l'ablation tumorale entraîne une chute de la sécrétion gastrique et un arrêt de l'évolution ulcéreuse.

- hypersécrétion acide et diarrhée

Il semble que l'acidité et le volume du suc gastrique joue un rôle important dans l'apparition de la diarrhée. Il y a, en effet, un rapport entre volume de la sécrétion et importance de la diarrhée. Celle-ci diminue par simple aspiration gastrique ou par gastrectomie totale.

Quant à la stéatorrhée, son apparition serait due à des atteintes cellulaires intestinales provoquées par hyperchlorhydrie, engendrant alors une malabsorption lipidienne, la lipase pancréatique étant de surcroît inactivée à pH inférieur à 5.

B) Les éléments étiopathogéniques non encore formellement confirmés

L'origine du gastrinome est encore imprécise.

- L'hypothèse retenue est celle du développement tumoral à partir de cellules indifférenciées, ces dernières se comportant au départ comme des pré-curseurs à potentialité hormonale multiple, se spécialisant à l'occasion de la prolifération (nous aborderons ce sujet dans un prochain chapitre).

- Cette conception est incomplète et n'explique pas les régressions tumorales observées par FRIESEN (39) après gastrectomie totale isolée. Cet auteur évoque alors l'existence d'un facteur gastrique responsable de la croissance tumorale, **dépendant lui-même de l'axe hypothalamo-hypophysaire**. Cette hypothèse séduisante pourrait en outre, expliquer le développement d'adénomatose associée au syndrome de ZOLLINGER ELLISON telle la polyadénomatose de WERMER. Nous le reverrons.

V – Traitement

1) Nous n'insisterons pas sur *le traitement médical*, car, à l'heure actuelle, il s'est révélé être un échec. La streptozotocine sur laquelle beaucoup d'espoirs avaient été engagés, est inefficace sur les gastrinomes.

2) *Le traitement chirurgical* est, pour l'instant, le seul efficace. Quelles en sont les modalités ?

a) L'exérèse du gastrinome

Elle est souvent difficilement réalisable quand il existe une microadénomatose multiple pouvant passer inaperçue. De surcroît, on n'est jamais sûr que le processus tumoral est limité au pancréas. Certains auteurs préconisent néanmoins l'hémi pancréatectomie gauche.

b) La gastrectomie totale

Elle est le geste essentiel, le seul qui soit capable d'éviter les complications et les récidives ulcéreuses, une gastrectomie partielle étant inévitablement suivie de récidives.

c) Enfin, l'exérèse d'un éventuel adénome parathyroïdien associé, mais il est souvent difficile de retrouver l'hyperparathyroïdisme.

Le pronostic de cette affection reste redoutable malgré une évolution en général assez lente du processus tumoral. La survie ne dépasse que rarement 5 ans (2 cas suivis par BONFILS sur 30), la moyenne de temps de survie étant de 2 ans, à peu près.

d) Le syndrome de W.D.H.A. (Water-Diarrhea-Hypokaliemia and Achlorhydria)

A – Historique

Alors que venait à peine de s'élaborer une description du syndrome de ZOLLINGER ELLISON, il fut noté par des auteurs américains que certains malades atteints de tumeurs des îlots de Langerhans à cellules non B avec diarrhée importante ne présentaient pas le critère « type » de cette maladie. VERNER et MORRISON (112), comme PRIEST et ALEXANDER (89) furent parmi les premiers à noter l'absence d'hypersécrétion gastrique chez de tels malades.

En 1961, MURRAY, PATON et POPE (79) argumentèrent que l'achlorhydrie pouvait être un facteur de distinction dans ce groupe de malades dont la diarrhée était si sévère qu'elle fut appelée « choléra pancréatique » par MATSUMOTO en 1966 (74).

Ultérieurement, le terme de tumeur W.D.H.A. (Watery-diarrhea, hypokaliemia and achlorhydria) fut utilisé en 1967 par MARKS et coll. (71), il résume à lui tout seul l'essentiel des caractères anatomocliniques de ce syndrome.

B – Définition

Le syndrome W.D.H.A. se définit par l'association de trois critères indispensables.

- *le critère clinique*, avec :

- une diarrhée profuse, fulminante
- l'absence d'ulcère digestif tout au long de l'évolution

- *le critère biologique*, avec :

- une hypokaliémie
- l'absence de sécrétion acide gastrique, caractère fondamental.

- *le critère histologique*, avec :

- une tumeur insulaire pancréatique à cellules non B

C — Les cas publiés - la répartition

Près d'une quarantaine d'observations ont été publiées jusqu'à ce jour.

1) Dans la littérature mondiale, on peut relever, sauf omission, 21 cas définis et confirmés (13 - 14 - 21 : 4 cas — 28 - 36 - 43 - 46 - 50 - 56 - 69 - 71 - 74 - 79 - 86 - 120 - 122 : 2 cas — 129).

A titre d'exemple, nous citerons la première observation française décrite par GOULON et coll. (50), en 1966, dont le Professeur Agrégé BAGUET J. C. (Chef du Service de Néphrologie, Soins Intensifs au C. H. U. de Clermont-Ferrand) est l'un des auteurs. Elle relate l'histoire d'une malade de 64 ans, qui, pendant 14 mois, a présenté une diarrhée acqueuse, cholériforme et une hypokaliémie sévère. Il n'existait pas d'hypersécrétion gastrique acide ni d'ulcères digestifs. La persistance de la diarrhée et de l'hypokaliémie leur firent évoquer le diagnostic de tumeur Langehransienne non bêta cellulaire, diagnostic confirmé par artériographie cœliomésentérique. L'exérèse de la tumeur a été suivie de la disparition définitive de la diarrhée. Malgré la suspicion de malignité, l'état de la malade fut excellent 16 mois après l'intervention. Les faits sont analogues en ce qui concerne l'observation rapportée par BOZZI (13) dans sa thèse.

2) Les autres observations que l'on peut colliger sont incomplète, bien qu'étant, très vraisemblablement des syndromes W.D.H.A. ;

- soit qu'il manque l'étude du chimisme gastrique (2 : 2 cas – 19 - 20 - 34 - 64 - 106 - 112).
- soit que l'un des éléments est en marge de la définition stricte du syndrome (12 - 72 - 83 - 92 - 99 : 2 cas).

Enfin, d'autres observations sont difficilement classables (15 - 55 - 109). Soit au total 38 observations auxquelles nous pouvons ajouter la nôtre qui, elle aussi, peut être suspectée.

Dans la publication de KRAFT (65) colligeant 27 cas de malades atteints de ce syndrome, la répartition se fait entre 17 femmes et 10 hommes. La moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 44 ans ; le plus jeune est âgé de 19 ans, le plus âgé de 67 ans. Il n'a pas été décrit de syndrome de W.D.H.A. chez l'enfant.

Quinze de ces malades avaient des tumeurs malignes et douze une maladie bénigne. Il n'y a pas de différence d'âge significative dans ces deux groupes.

D – Étude clinique

- La diarrhée

Dans tous les cas, elle domine le tableau clinique et peut apparaître plusieurs mois, plusieurs années avant le diagnostic de la lésion pancréatique.

Il s'agit d'une diarrhée aqueuse pouvant atteindre 5 à 10 litres par jour, d'aspect « urines sales », l'évolution se faisant par poussées successives séparées de périodes d'accalmie relative (comme dans notre observation), ou par une seule poussée s'aggravant progressivement. Ce véritable « choléra pancréatique » est évidemment responsable d'une déshydratation, d'une acidose métabolique et surtout de l'hypokaliémie sévère responsable de nausées, de troubles neuro-musculaires à type de fatigabilité, paresthésies, voire de paralysies.

- *Des vomissements* sans particularités sont signalés dans le tiers des observations et dans la nôtre.

- des « *flush* » de la face et du tronc ont été décrits dans deux observations (74 - 79) et dans la nôtre.

E – Étude biologique

Un signe constant :

1) L'hypokaliémie

- Elle est sévère. Le taux du potassium sérique dans les 38 observations est en moyenne de 2,5 mEq/l au cours des épisodes diarrhéiques aigus. Cette déplétion potassique, en dépit de substitutions intensives aussi bien orales que parentérales, est très difficile à corriger voire même impossible et n'a pu être réalisée dans notre observation qu'au cours d'une période de rémission de la diarrhée.

- Les pertes potassiques se font, à la fois par des urines et par les selles. Dans les observations de KRAFT, le potassium fécal pouvait atteindre au cours des épisodes diarrhéiques 350 mEq/jour, la moyenne normale étant de 13 mEq/jour.

2) Un autre est inconstant et ne peut entrer dans la définition stricte du syndrome : *l'hypercalcémie*

Relevée dans 50 % des observations, à peu près, elle oscille alors entre 120 et 150 mg/litre. Nous tenterons d'expliquer sa signification.

3) Les altérations du métabolisme glucidique.

Dans 8 observations, (20 - 35 - 50 - 55 - 106 - 122), des altérations de type diabétique sont notées lors de test de tolérance au glucose. Il en est de même chez notre patiente.

4) L'achlorhydrie ou l'hypochlorhydrie gastrique.

L'absence d'hypersécrétion gastrique est essentielle pour le diagnostic de syndrome W.D.H.A. . Dans la revue des observations colligées par KRAFT,

sur 15 malades atteints de syndrome W.D.H.A. authentiques, 11 avaient une achlorhydrie basale, 2 avaient une acidité à des taux inférieurs à la normale, et 2 étaient dans les normes. Enfin, dans la moitié des cas d'achlorhydrie, il n'existait aucune réponse à la stimulation par l'histamine. Dans notre observation, nous avons noté l'absence d'hypersécrétion gastrique et l'hypochlorhydrie gastrique.

En fait, on englobe actuellement dans le cadre des syndromes W.D.H.A. les malades dont l'acidité gastrique spontanée obtenue par tubage est normale à condition qu'il existe 4 autres critères essentiels :

- diarrhée profuse
- hypokaliémie sévère
- absence d'ulcères
- tumeur insulaire à cellules non bêta. C'est le cas de l'observation de MARTINI et coll. que rapporte BOZZI (13).

F – Découvertes opératoires et constatations anatomopathologiques

Cette étude portera sur 16 cas de syndromes W.D.H.A. authentiques (12 - 14 - 28 - 36 - 43 - 50 - 56 - 71 - 74 - 79 - 109 - 120 - 122) d'après KRAFT, plus ceux rapportés par BOZZI et sur 12 cas ce syndrome hautement probable.

Dans tous les cas, que ce soit à l'intervention, au cours de l'autopsie, ou après examens anatomopathologiques, il a été découvert une masse tumorale pancréatique.

- Localisation

- Dans 22 observations de W.D.H.A. prouvés ou très probables, la localisation tumorale se situe essentiellement au niveau du corps et de la queue du pancréas.

- Parfois, au niveau de la tête (13 - 86)
- Au niveau de la tête et de l'isthme (50).

- Taille

Assez modeste en général, entre 2 - 3 cm de diamètre.

- Caractères anatomopathologiques

	CAS PROUVÉS : 16 cas	CAS PROBABLES : 12 cas
Tumeurs bénignes	7	6
Tumeurs malignes	9	6

— En ce qui concerne les tumeurs bénignes, il s'agit :

- Adénomes Langerhansiens : 10
- Hyperplasie des îlots : 2, dont 1 cas avec adénomes multiples
- Tumeur à structure proche de celle d'un carcinoïde sans malignité flagrante, mais à pronostic réservé (13).

— Pour les tumeurs malignes, il s'agit de :

- carcinomes Langerhansiens avec métastases ganglionnaires ou hépatiques : 11 cas.

Toutes ces tumeurs sont développées à partir des îlots de Langerhans aux dépens des cellules non bêta.

G — Traitement et résultats

Sur le plan thérapeutique, l'ablation de la tumeur paraît être le geste primordial. Dans la statistique de KRAFT, tous les malades traités chirurgicalement pour des tumeurs bénignes ont vu la normalisation de leur état avec disparition de la diarrhée, de l'achlorhydrie et de l'hypokaliémie et ceci au moment de rapport de leur cas à savoir 1 à 3 ans après l'intervention.

Le temps de survie moyenne de tous les malades atteints de tumeurs malignes est toujours dans la même statistique de 1 an (1 mois à 4 ans). Dans notre observation, les premiers signes sont apparus, il y a 3 ans et demi, et la patiente est actuellement en rémission alors qu'aucune exérèse n'a été effectuée preuve de la lente évolutivité de ces tumeurs.

Il reste à évoquer le problème du traitement par les corticostéroïdes. C'est PRIEST et ALEXANDER, en 1957, qui rapportèrent les premiers, une rémission de la diarrhée acquise sous corticoïdes ; puis HINDLE et coll., MARKS et coll. notèrent le même fait. Ce traitement est efficace dans la plupart des cas de tumeurs bénignes où il peut y avoir une amélioration définitive de la diarrhée : en cas de tumeurs malignes, il s'agit plutôt de rémission temporaire des symptômes. Néanmoins, il existe des observations dans lesquelles aucune amélioration n'est notée peut-être en raison de doses insuffisantes (86).

Chez notre patiente, nous avons obtenu une cédation de la diarrhée avec des doses de 60 mg d'hydrocortisone, au début, cédation certes incomplète avec quelques poussées mais le confort que nous avons apporté à la malade est indéniable et ceci depuis trois ans et demi.

Le traitement corticoïde enfin, ne serait pas sans danger, comme le prouvent certaines observations (PRIEST, MARKS et coll.) dans lesquelles il est noté l'apparition d'ulcères par transformation de l'achlorhydrie en hypersecretion acide. Quoiqu'il en soit, ce traitement par les corticoïdes paraît logique en cas de tumeurs avancées avec métastases, inextirpables, comme dans notre observation ou en peropératoire pour améliorer le confort du malade. Le mécanisme de leur mode d'action n'est pas élucidé à l'heure actuelle, peut-être, se comporteraient-ils comme des antagonistes au principe hormonal générateur de la diarrhée ?

H – Physiopathologie

Actuellement, les différents auteurs émettent l'hypothèse d'une substance hormonale sécrétée par la tumeur à l'origine des troubles et en particulier de la diarrhée.

I – Mécanisme hypothétique de la diarrhée

Plusieurs mécanismes ont été proposés dans le but d'expliquer cette diarrhée hydrique.

— La plupart des auteurs retiennent une hypersécrétion intestinale (28 - 36 - 74 - 79) et un défaut d'absorption intestinale (13 - 43 bis - 86), GARDNER et coll. (43), rapportèrent que des préparations de gastrine brute du porc, de sécrétine synthétique et de cholécystokinine pancréozyimine inhibaient l'absorption du sodium, des chlorures et de l'eau. Ils suggèrent que la production d'une « substance sécrétine like » à partir de la tumeur diarrhéogène serait une hypothèse attrayante. Puis, ZOLLINGER et coll. (122), démontrèrent l'activité « sécrétine like » dans une de ces tumeurs. Ils obtinrent en effet, une réponse « sécrétine like » du pancréas de chiens auxquels avaient été administrés des extraits de tissus métastatiques hépatiques de tumeurs pancréatiques à cellules non bêta. L'identification de cet agent qui pourrait être la sécrétine n'est cependant pas encore réalisée ; ce sont, dans un proche avenir, des dosages radio-immunologiques qui pourraient être un apport capital.

Quoiqu'il en soit, l'excès de liquide du tractus gastro-intestinal pourrait expliquer à la fois la diarrhée hydrique et le déséquilibre potassique de ce syndrome.

— Certains auteurs, comme ESPINER et coll., ont émis l'hypothèse que la diarrhée pouvait être due à des modifications de la motilité intestinale. Ils ont mis en évidence une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des mouvements intestinaux sur l'intestin de cobaye, soumis à l'influence du plasma d'un sujet atteint de syndrome W.D.H.A.. Il est impossible de conclure car beaucoup d'autres études analogues comme celles faites par l'école de BONFILS ne rapportent pas de modifications de l'activité motrice intestinale sous l'influence des extraits tumoraux.

II – L'hypokaliémie

La déplétion potassique sévère est un trait caractéristique de la diarrhée des syndromes W.D.H.A.. On considère que les pertes potassiques résultent de l'augmentation très importante des liquides intestinaux et d'une con-

centration accrue dans ces pertes comme en témoignent les travaux d'ESPINER et coll. (36) qui ont étudié l'élimination fécale du potassium marqué chez des malades atteints de syndrome W.D.H.A. Dans aucune observation, il n'a été constaté de lésions du grêle dus à l'absorption prolongée du K.

III – L'achlorhydrie

La plupart des auteurs, actuellement admettent en fait que la seule absence d'hypersécrétion gastrique est un critère diagnostique suffisant. Cette modification de l'acidité gastrique avec son caractère histamino-résistant est, de même que la diarrhée, en rapport avec la tumeur puisque l'exérèse entraîne en retour à la normale, de la sécrétion gastrique (55 - 71 - 122). Cette achlorhydrie est considérée par certains auteurs, en particulier par ZOLLINGER (122), comme étant causée par l'inhibition de la sécrétion acide gastrique. Les études se sont orientées vers la recherche d'une substance inhibitrice qui pourrait être une substance sécrétine like provenant de la tumeur.

IV – L'hypercalcémie

Certains auteurs ont voulu rattacher cette hypercalcémie, retrouvée dans plus de la moitié des cas, à un hyperparathyroïdisme, mais il n'a pas été possible de le mettre en évidence sauf dans deux observations (14 - 122).

Diarrhée et hypercalcémie apparaissent en étroite relation : dans un bon nombre d'observations, les auteurs se sont aperçus que l'hypercalcémie coïncidait avec les épisodes diarrhéiques, le taux revenant à la normale après arrêt spontané de la diarrhée ; dans l'observation de BROWN et CRILE, la correction de l'hypercalcémie entraîne la cessation de la diarrhée par trois fois. Ce n'est pas le cas, nous l'avons vu, dans notre observation.

D'autres observations (20 - 36 - 50 - 79) rapportent que, des malades atteints de syndrome W.D.H.A. devinrent normocalcémiques après exérèse de la tumeur pancréatique. KOFSTADT et coll. (64) évoquèrent l'élaboration d'une substance « parathormone like » à partir de la tumeur langerhansienne à cellules non bêta. Des essais biologiques et immunologiques de telles tumeurs, en vue de tester l'activité de la parathormone seraient nécessaires pour affirmer cette hypothèse.

C — CONCLUSIONS

De l'étude de ces tumeurs particulières, quelques considérations restent à faire :

- la fréquence avec laquelle on constate l'existence d'une adénomatosé associée à ces tumeurs.
- l'existence de manifestations cliniques communes : outre la diarrhée motrice, ce sont des manifestations de type carcinoïdien qui ont été constatées au cours du ZOLLINGER ELLISON, du syndrome W.D.H.A. et du carcinome médullaire de la thyroïde.
- enfin, les études par dosages biochimiques et immunologiques modernes, les études histochimiques apportent, aujourd'hui, la preuve de sécrétions hormonales communes à ces tumeurs, leur affirmant une **pluripotentialité hormonale**.

A partir de ces constatations, la plupart des auteurs tendent à considérer aujourd'hui, que ces tumeurs ont une origine commune, origine qui semblerait se trouver dans ce que l'on appelle « le système des cellules claires » ou système A.P.U.D., les tumeurs diarrhéogènes n'étant qu'une composante. Nous citerons au cours de notre travail d'autres processus prolifératifs qui semblent bien avoir un « lien de parenté ».

IV – LA PLURALITÉ DES SÉCRÉTIONS HORMONALES

A – LEUR PRÉSENCE COMMUNE AU SEIN DES TUMEURS DU SYSTÈME A.P.U.D.

Nous venons de voir qu'à chacune des tumeurs, à chacun des syndromes, correspond la sécrétion d'une hormone locale particulière. En fait, les divers travaux relatés dans la littérature jusqu'à ce jour, font état de la possibilité qu'ont les différents processus tumoraux d'élaborer **plusieurs principes polypeptiques**. Nous rassemblerons ici, les sécrétions observées dans 5 cas, illustrant par la même, la pluripotentiaité sécrétoire cellulaire de ces tumeurs nées de cellules issues de la crête neurale. Nous tenterons ensuite, sur les données de la littérature, d'établir un concept d'unicité qui, peu à peu, semble être chez la plupart des auteurs le plus plausible.

- les tumeurs carcinoïdes
- le carcinome médullaire de la thyroïde
- le syndrome de ZOLLINGER ELLISON ou gastrinome
- le syndrome W.D.H.A.
- le glucagonome.

I – Les sécrétions des carcinoïdes

- *La sérotonine*

Son métabolisme est bien connu : elle dérive du tryptophane. Celui-ci sous l'influence enzymatique d'une hydroxylase se transforme en 5 hydroxy-

tryptophane lequel subit une décarboxylation par une décarboxylase et aboutit à la 5 hydroxy-tryptamine ou sérotonine. Enfin, cette dernière est dégradée en acide 5 hydroxy indole acétique par la mono-amine oxydase et une déshydrogénase (5 HIAA).

La méthode la plus simple pour déceler une hypersérotolinémie est le dosage de ces 5 HIAA dans les urines de 24 heures (normale inférieure à 8 mg/24 heures).

- La bradykinine

C'est un polypeptide formé de 9 acides aminés entrant dans le groupe des plasmakinines. Elle possède des propriétés broncho-constrictives et vasodilatatrices très marquées. Dans les carcinoïdes, différentes études ont montré dans la moitié des cas, une forte augmentation de la bradykinine sanguine et il semble qu'elle soit l'agent responsable des flushs, ces derniers étant le témoin de métastases hépatiques.

- La kallicréïne

La kallicréïne est une enzyme protéolytique dont OATES aurait déterminé des taux sériques de 2 à 8 fois le taux normal au cours de tumeurs carcinoïdes.

- Histamine

SANDLER et SNOW (94 bis), rapportent dans le cas d'un carcinoïde gastrique une élévation sensible du taux d'histamine sérique et tumoral.

- A. C. T. H.

Quelques observations de carcinoïdes ont montré l'existence d'une substance A.C.T.H. Like et DERVICHIAN dans sa thèse (30) rapporte l'observation d'HALLWRIGHT et coll. qui décrivent un cas de carcinoïde du pancréas sans syndrome carcinoïdien, sans hypersécrétion de 5 H.I.A.A., mais avec un syndrome de Cushing.

- *M.S.H.*
- *Insuline*
- *Prostaglandines.*

Des prostaglandines ont été isolées et certains auteurs discutent de leur éventuelle responsabilité dans la physiopathologie du syndrome carcinoïdien et en particulier de la diarrhée.

- La Thyrocalcitonine

MILHAUD et coll. (1970) ont découvert un taux élevé de Thyrocalcitonine dans le sang et la tumeur d'un malade atteint de métastases thyroïdiennes d'une tumeur carcinoïde bronchique opérée 20 ans auparavant.

Les auteurs, depuis, se sont penchés sur le cas de deux autres malades présentant des carcinoïdes intestinaux.

— La première malade, atteinte d'une tumeur cœcale, possédait un taux tumoral de thyrocalcitonine égal à 0,34 mU/mg avec une adénopathie dont le taux était de 0,154 mU/mg (thyroïde normale : 0,04 mU/mg). Dans ce cas, la thyrocalcitonine était normale.

— Le second malade, par contre, atteint d'un carcinoïde du grêle avait une hyperthyrocalcitoninémie aux alentours de 2,15 mU/ml, c'est-à-dire 7 fois la normale (30).

Enfin, d'autres sécrétions seraient possibles, mais douteuses :

- *Gastrine*
- *Catécholamines*
- *Glucagon*
- *S.T.H.*
- *A.D.H.*

Deux observations américaines sont éloquentes à ce titre et illustrent cette pleuripotentialité dans le cadre des tumeurs carcinoïdes. S'y trouvent associés, une production de Glucagon, A.C.T.H., M.S.H., catécholamines, kallikréine et bradykinine. (97 - 128).

II — Le cancer médullaire de la thyroïde

- *Thyrocalcitonine*

C'est à MILHAUD et coll. (1968), TASHJIAN et MELVIN (1968) que revient le mérite d'avoir prouvé de manière indiscutable la sécrétion de thyrocalcitonine par ses tumeurs et de découvrir une méthode de dosage radio-immunologique sensible.

Le taux normal par méthode radio-immunologique de Thyrocalcitonine sanguine est de 0,064 ng/ml. En cas de cancer médullaire de la thyroïde, les taux varient entre 1 ng/ml à 50 ng/ml.

Outre la thyrocalcitonine, d'autres sécrétions de substances protéiques ont été mentionnées :

- *une activité histaminasique* a été découverte et serait le témoin de la présence de métastase, soit hépatique, soit lymphatique.

- *Sérotonine*

Dans une demi-douzaine d'observations, dont celles de MOERTEL (76), une augmentation de la sérotoninémie a été révélée mais celle-ci est variable, modérée et ne s'accompagne pas forcément d'une élévation des 5 HIAA urinaires.

- *de la kallicréïne* a été retrouvée dans deux observations. Par contre, il n'a pas été affirmé d'activité bradykinine, certaine.

- *la sécrétion d'une substance « A.C.T.H.-like »* a été observée, réalisant, associée au cancer médullaire de la thyroïde, un syndrome de Cushing. Il ne s'agit pas d'une association d'origine génétique car le syndrome de Cushing régresse à l'ablation de la tumeur. Deux cas ont été rapportés par DONAHOWER et coll. (124).

- des taux considérables de *Prostaglandines* E2 et F2 alpha sécrétées par le tissu tumoral a été rapporté dans certains cas de cancer médullaire de la thyroïde, et WILLIAMS (118) pense que cette sécrétion pourrait être responsable de la diarrhée. En fait, cette sécrétion est, de toute façon, inconstante et ne s'accompagne pas toujours de diarrhée ; aussi, il est impossible, encore, à l'heure actuelle d'affirmer cette responsabilité.

Cette liste est loin d'être limitative. Des observations ont fait état d'une élévation de la parathormone plasmatique (MELVIN), d'un pouvoir sécrétagogue des urines positif par la méthode de BONFILS, etc.

III — Le syndrome de ZOLLINGER-ELLISON

La tumeur pancréatique ulcérogène qui réalise le syndrome que nous avons décrite, nous l'avons vu, essentiellement, la *Gastrine* responsable de l'hyperacidité gastrique, et dans certains cas de *l'Insuline*.

IV — Le syndrome W. D. H. A.

De l'étude des cas relevés dans la littérature et dans notre observation, il apparaît comme hautement probable que la tumeur pancréatique présente des **activités hormonales multiples**.

1) Ainsi, KOFSTADT et Coll. (64) envisage l'existence d'une *hormone parathormone-like* responsable de l'hypercalcémie retrouvée dans la moitié des cas de syndrome W.D.H.A. ; le taux de calcémie, d'ailleurs, revenant à la normale, après ablation de la tumeur, dans quelques observations. (20 - 74). Il semble, par contre, difficile, en l'état actuel des choses, d'imputer une quelconque responsabilité de l'hypercalcémie quant au mécanisme physiopathologique de la diarrhée : certes, dans l'observation de BROWN et CRILE (14), la correction de cette hypercalcémie entraîne par trois fois l'arrêt de la diarrhée mais, dans notre observation, tous les dosages font état d'une hypocalcémie nette. Il n'y a donc pas de relation étroite entre hypercalcémie et diarrhée.

2) Les autres facteurs hormonaux

- *sécrétine ou substance « sécrétine like »*

Les constatations faites à partir d'études expérimentales, après injection chez l'animal d'extraits de tissus hépatiques métastatiques de tumeurs langerhansiennes non bêta, entrant dans le cadre du syndrome W.D.H.A., feraient état de la sécrétion de la tumeur d'une ou plusieurs substances ayant sur les sécrétions biliaires, gastriques et pancréatiques exocrines, une action analogue à celles de la sécrétine. Cet agent n'a pu être encore identifié ; il aurait une action « sécrétine like », mais les expérimentations faites jusqu'à ce jour sur les animaux (13), n'ont pu conclure à une action nette.

- *glucagon*

La responsabilité du glucagon, proche, biochimiquement, de la sécrétine, a été incriminée mais n'est pas prouvée.

- *sérotonine*

L'existence de flushs, observée dans deux observations (74 - 79), (et dans la nôtre), ont incité les auteurs à rechercher une analogie pathogénique entre syndrome W.D.H.A. et tumeur carcinoïde en dosant la sérotonine et les 5 HIAA urinaires. Si, dans trois observations (74 - 79 - 71), il n'existe pas d'anomalie de la sérotonine circulante et dans une demi-douzaine de cas, des 5 HIAA à des chiffres normaux, on relève, par contre, dans le cas rapporté par ESPINER et coll. (36) et dans la nôtre, particulièrement, des chiffres de 5 HIAA de 3 à 5 fois supérieurs à la normale aux examens répétés avec un taux de sérotonine « douteux, » légèrement augmenté. Certes, ces études ne sont pas assez élaborées et nombreuses pour confirmer l'existence d'une sécrétion de sérotonine concomittente mais il y a bien là, une approche troublante.

- *les prostaglandines E2*

Leur rôle a été avancé sur la mise en évidence d'une forte concentration sanguine dans une observation (SANDLER) (94).

— En fait, l'hypothèse la plus plausible à l'heure actuelle serait la sécrétion d'hormones multiples parmi lesquelles la sécrétine.

V — Une autre tumeur insulaire pancréatique : Le Glucagonome ou tumeur à cellules A

Ces tumeurs à cellules A sont très exceptionnelles. Nous les mentionnons, néanmoins, car elles nous paraissent appuyer une fois de plus le concept de sécrétion plurihormonale. En effet, O.NEAL (82) rapporte une très intéressante observation où, à l'hyperglucagonisme, provenant d'une tumeur insulaire à cellules A, s'ajoutait un potentiel sécrétoire multiple avec élaboration *d'A.C. T.H., de M.S.H., de Gastrine et d'une substance parathormone like.*

Les problèmes diagnostiques posés par les insulomes sont donc complexes de part leur pluripotentialité hormonale et, de ce fait, par la traduction clinique multiple. A savoir :

- une hyperglycémie ou une hypoglycémie
- un syndrome de ZOLLINGER ELLISON
- un syndrome carcinoïde
- un syndrome de CUSHING
- ou des syndromes mixtes comme dans notre observation.

Nous résumons sur ce tableau, les diverses substances polypeptidiques contenues et sécrétées dans les proliférations tumorales que nous avons décrites.

	Tumeurs carcinoïdes	Cancer médullaire Thyroïde	Zollinger Ellison	Syndrome W.D.H.A.	Autres tumeurs insulaires Obs. de O'NEAL
T.C.T.	+	+		+	
Gastrine			+		+
Histamine	+	+		+	
Sérotonine	+	+	+	+	
5 H.T.P.	+			+	
Bradykinine	+	+			
Kallicréine	+	+			
Glucagon				+	+
Prostaglandine	+	+		+	+
Substance « sécrétine like »				+	
A.C.T.H.	+	+			+
A.H.D.	+				
M.S.H.	+	+			+
Catécholamines	douteux ?				
Insuline			+		

Cette liste de tumeurs n'est pas limitative. D'autres tumeurs entrent dans ce cadre, en particulier, les phéochromocytomes, les sympathoblastomes. Nous verrons, dans un prochain chapitre, les données hypothétiques mais plausibles qui nous permettent de les rattacher. Quoiqu'il en soit, et sans présager de ces hypothèses, il apparaît clairement une pluralité sécrétoire au sein des tumeurs que nous avons énumérées ainsi que leur présence souvent commune. Ces points communs ont été colligés dans la littérature. Il nous paraît indispensable, avant de clore ce chapitre, de les envisager.

B — SIMILITUDES

Des travaux récents ont permis de montrer les similitudes et d'établir d'éventuelles relations entre ces différentes tumeurs. Nous nous y référerons. A titre d'exemple :

1) Tumeurs carcinoïdes et carcinome médullaire de la Thyroïde

Un certain nombre d'éléments permettent de les relier :

— *Élément clinique*

L'existence du syndrome carcinoïdien est possible au cours des CMT (76).

— *Caractère évolutif*

La lente évolutivité des tumeurs du CMT est également celle des carcinoïdes et même, d'autres tumeurs endocrines comme les insulomes.

— *Caractères ultra-structuraux*

Les travaux récents et simultanés de PAGES et coll. (85) et HORVATH (1972) (58), mettent en relief une identité histologique. Il fut remarqué, en effet, sur des coupes de cancer médullaire de la thyroïde, une argyrophilie caractéristique de la cellule entérochromaffine dans un large pourcentage

de cellules tumorales. Les études en microscopie électronique ont montré que des granulations intracytoplasmiques s'avéraient dans certaines cellules argento-réductrices. LJUNBERG, en 1970, avait déjà rapporté l'existence d'une chromaffinité au niveau de telles granulations. Les auteurs, ainsi que BLACK et O'NEAL (1968) notèrent que les cellules du C.M.T. avaient des granules sécrétoires et des vésicules tout-à-fait comparables à celles mises en évidence dans les carcinoïdes.

2) Tumeurs insulaires et tumeurs carcinoïdes

Les analogies entre carcinoïdes duodéno-pancréatiques et les tumeurs insulaires ont été soulignées par WEICHERT, puis par GORIN. Elles sont d'ordre histologique, clinique et biochimique.

a) Ces similitudes sont histologiques

Leur aspect architectural est analogue : massifs cellulaires homogènes, aspect acineux identique, même aspect réticulo-trabéculaire en cordons avec leurs sinusoïdes sanguins correspondants.

b) Des constatations cliniques permettent, en outre, de lier ces deux types de tumeurs :

C'est ainsi qu'il a été signalé :

- des flushs cutanéomuqueux dans le cadre du syndrome W.D.H.A. (2) (et dans notre observation),
- l'association fréquente d'ulcères au cours de tumeurs carcinoïdes (MAC DONALD),
- des tumeurs carcinoïdes avec hypoglycémie (SANDLER) (SHAMES) (97),
- l'existence de tumeurs carcinoïdes s'associant avec un syndrome de ZOLLINGER ELLISON (114).

c) En corollaire les analogies biochimiques sont troublantes

A ce sujet, Ch. DEBRAY et CARLI (17) rappellent l'observation de GLOOR concernant un insulinome s'accompagnant de métastases. Les études biochimiques du tissu pancréatique ont montré l'existence simultanée d'insuline et de sérotonine à doses importantes.

De même, dans l'observation de SHAMES (97), de l'insuline a été mise en évidence dans un carcinoïde bronchique.

Enfin, WEICHERT (128) en 1971, rapporte l'observation d'un malade présentant une tumeur carcinoïde duodénale, et huit autres tumeurs multiples iléales. L'étude en microscopie électronique révèle :

- d'une part : l'existence de granules sécrétoires élaborant de la sérotonine au niveau des tumeurs iléales.
- d'autre part : l'existence de deux types de grains de sécrétion au niveau des cellules de la tumeur duodénale.
 - les uns se révélant identiques à ceux constatés dans les cellules A1 du pancréas normal
 - les autres, étant analogues à ceux retrouvés dans les gastrinomes.

3) Conclusion

Il est donc connu que les carcinomes médullaires de la thyroïde présentent des analogies avec les carcinoïdes (WILLIAMS - IBANEZ). Cette ressemblance est plus marquée ultra-structuralement.

De telles similitudes se retrouvent tant, en ce qui concerne la morphologie et l'histolochimie, entre tumeurs insulaires et carcinomes médullaires (HORVATH). Le fait que le pancréas et la thyroïde soient dérivés de l'intestin primaire peut expliquer ce phénomène (MOERTEL), GONZALES (47).

Enfin, et nous l'avons cité, il est frappant de voir que des tumeurs carcinoïdes peuvent sécréter de la gastrine, de l'insuline, de la sérotonine ou de l'histamine sous n'importe quelle combinaison, de même que du glucagon, de l'A.C.T.H., de la M.S.H., de la Kallicréine, des catécholamines, et de la thyrocalcitonine.

Tous ces éléments de similitude, qu'ils soient d'ordre morphologique, histologique, biochimique, tendent à faire penser que les îlots cellulaires pancréatiques, les cellules endocrines du tractus gastro-intestinal, les cellules endocrines de la thyroïde, etc., **appartiennent à un système cellulaire particulier qui est le système A.P.U.D.**, partageant des propriétés biologiques et biochimiques importantes (PEARSE et coll. 1970).

V – LE SYSTEME ENDOCRINIEN DIFFUS OU SYSTEME A. P. U. D. L'UNICITE DES TUMEURS SECRÉ- TRICES DE POLYPEPTIDES

Au cours de notre travail, nous avons laissé pressentir par différents faits d'ordre clinique, biochimique, histologique, l'existence du concept d'unicité des tumeurs sécrétrices de polypeptides.

Cette communauté s'inscrivant dans le cadre d'un système endocrinien diffus tend à être admise par beaucoup d'auteurs et nous essaierons, dans ce chapitre, en nous inspirant de la littérature et des revues générales, en particulier de celles de BERGER (9) d'éclairer ce concept.

A – HISTORIQUE : Les cellules claires de FEYRTER et les cellules A.P.U.D. de PEARSE.

La première étape dans la genèse du concept de « système endocrinien diffus » revient à MASSON (73) qui, en 1924, traite du développement de carcinoïdes appendiculaires à partir des cellules argento-réductrices des cryptes, émigrées au contact des rameaux nerveux du chorion, en constituant une véritable tumeur neuro-endocrinienne.

Puis, FEYRTER (37), de 1931 à 1960, développe à travers de nombreuses publications son concept de système à cellules claires. FEYRTER découvre au sein et au voisinage de l'épithélium, des canaux pancréatiques, des cellules « claires » ayant une évocation endocrine. A ces éléments, il en rapproche d'autres observés au niveau du tractus digestif telles les cellules argento-réductrices de NICOLAS-KULTSCHITSKI, au niveau des bronches, de l'appareil urinaire, de la

glande mammaire, des glandes salivaires, ainsi qu'au niveau des glandes endocrines, comme les cellules parafolliculaires de la thyroïde. Le caractère important et commun de ces cellules serait leur double fonction sécrétoire, d'une part, « endocrine » en manifestant leurs effets à distance et « paracrine » dont les effets seraient loco-régionaux. Ces cellules acquerreraient selon le territoire où elles siègent des aptitudes fonctionnelles propres à ces territoires et réaliseraient un véritable « système endocrinien diffus ». La filiation entre les cellules claires et les cellules EC serait la suivante :

- 1 — Cellule claire agranulaire
- 2 — Cellule para-entérochromaffine (argentaffine)
- 3 — Cellule entérochromaffine typique
- 4 — Cellule vide et épuisée.

PAGES, en 1955, met l'accent sur les larges potentialités de ces éléments dont il laisse présager de leur origine embryologique commune au niveau des crêtes neurales.

Enfin, plus récemment, PEARSE, à partir d'études sur la cellule parafolliculaire du chien, établit sur des critères histochimiques les caractéristiques communes à l'ensemble des cellules sécrétrices de polypeptides. Certaines de ces cellules posséderaient, en effet, des mécanismes communs de synthèse, de stockage, et de sécrétions d'hormones polypeptidiques de faible poids moléculaire (inférieur à 8.000). Pour les réunir et les désigner, il propose le terme « A. P. U. D. CELLS » (amine - precursor - Uptake and decarboxylation), ce qui désigne la faculté pour les cellules de capter les précurseurs d'amines et de les décarboxyler.

Des travaux sont en cours pour étendre cette dénomination de cellule A.P.U.D. à d'autres types cellulaires de même origine mais dont les sécrétions ne sont qu'hypothétiques.

B — LE DÉNOMBREMENT DES CELLULES A. P. U. D.

Une vingtaine d'éléments font partie, selon PEARSE, de ce système mais pour certains, la sécrétion hormonale n'est nullement prouvée encore à l'heure actuelle (cf. page suivante).

Cellule A. P. U. D.	Siège habituel	Hormone	Tumeur correspondante
A1 ou (0) A2 ou A B	pancréas	gastrine glucagon Insuline	Gastrinome Glucagonome Insulinome
C	Thyroïde	Thyrocalcitonine	Carcinome à stroma amyloïde Adénome thyroïdien à cellules C.
G L (E G) EC S E.C.L. (?)	Tractus gastro-intestinal	Gastrine ? Enteroglucagon Sérétine ?	Gastrinome gastrique Enteroglucagonome Carcinoïde du grêle Sécétinome ? Carcinoïdes atypiques (pancréas etc.).
Cellules adrénalonnogènes et noradrénalinnogènes	médullo-surrénale	?	Phéochromocytome
Cellules principales	paraganglions cervicaux	?	Paragangliome non chromaffine
Cellules broncho-chromaffine	bronche	?	Carcinoïdes bronchiques. Certains carcinomes anaplasiques à petites cellules.
Cellules A.C.T.H.	parasmédia hypophyse		
Cellules claires	tractus uro génital		
Mélanoblaste			

C — UNICITÉ MORPHOLOGIQUE DES CELLULES A. P. U. D.

I — Propriétés histochimiques

Le mécanisme des réactions histochimiques est encore mal connu. Les plus utilisées sont les réactions d'argyrophilie dont l'intérêt est grand dans le domaine des cellules endocrines du tube digestif.

Citons les réactions d'HELLMAN, de GRIMELIUS, associées à la technique de GOMORI et à la méthode de métachromasie au bleu de Toluidine à pH 5 permettant d'identifier des cellules des îlots pancréatiques.

D'autre part, les amines biogènes porteuses de groupement phénol sont argentoréductrices (argentaffines).

Enfin, comme les cellules claires peuvent contenir des amines fluorogéniques (catécholamines, sérotonine) une technique dérivant de cette particularité devient de plus en plus employée à savoir la technique de fluorescence en lumière ultra-violette qui détecte le même composé formé par la 5 H T et la formaldehyde. La plupart des cellules argentaffines ont une fluorescence jaune caractéristique de la sérotonine et certains ont trouvé une fluorescence verte caractéristique de la Dopamine (41).

II — Hystophysiologie — Ultrastructure

Le hyaloplasme de ces cellules est peu colorable ; ce qui fait expliquer l'allure « claire » qu'elles prennent. C'est le produit de sécrétion qui représente la particularité morphologique majeure de ces cellules. Ces granules intra-cytoplasmiques paraissent régulièrement arrondis au microscope photonique, mais c'est le microscope électronique qui fait apparaître l'irrégularité du profil. Ils sont limités par une membrane, directement, ou au-delà d'un espace clair, selon la densité de la masse centrale riche en mucopolysaccharides. Cette particularité a permis d'attribuer à ces images une valeur fonctionnelle et un classement en trois groupes a été proposé en 1967, par GASBARRIN et FREYNE.

- g.1 : lorsque le grain est dense, sans membrane visible
- g.2 : lorsque le grain est séparé de l'enveloppe par l'espace clair
- g.3 : lorsque le contenu est granuleux, la membrane rompue.

Une autre particularité de ces granules serait leur caractère osmophile dû à leur grande densité : les grains fortement osmophiles correspondraient à des éléments argentaффines et les grains plus ou moins osmophobes n'étant qu'argyrophiles. En fait, PEARSE insiste sur le caractère non spécifique de l'osmophilité.

Ces granules à vocation sécrétoire endocrine se modifient au cours du cycle de sécrétion. Des observations faites sur le pancréas (102) montrent qu'en premier lieu, se réalise au niveau des ribosomes la synthèse d'un précurseur de l'hormone, puis ce polypeptide est transféré au niveau de l'appareil de GOLGI. Enfin, la conversion du précurseur en hormone polypeptidique se fait grâce à des enzymes de conversion, soit dans l'appareil de GOLGI, soit au cours de la phase de maturation des granules. Les granules gagnent alors le pôle vasculaire et l'hormone est libérée dans le sang par émiöcytose.

D — ORIGINE EMBRYOLOGIQUE DES CELLULES A. P. U. D.

L'origine embryologique commune des cellules A. P. U. D. a été, depuis longtemps évoqué, mais leur nature entodermique, mésodermique ou ectodermique fut longtemps discuté. A l'heure actuelle, il semble qu'un concept étiologique unifié soit accepté par tous les auteurs : à savoir l'origine neuro-ectodermique.

C'est PEARSE, en 1966 - 1968 - 1969 qui renforce cette conception. Il remarque que les cellules de la glande médullo-surrénale et les mélanocytes qui dérivent des crêtes neurales ont des affinités tunctorales comparables à celles des cellules argentaффines et que leur produit d'élaboration était proche de la sérotonine. Aussi, il évoque une origine commune ectodermique.

De nombreuses études ont montré que les cellules neuro-endocriniennes migrent dans la cavité buccale primitive et sont transportées avec les glandes endocrines en évolution, vers leur emplacement définitif où elles se développent parmi les cellules endocrines de la pituitaire inférieure, de la thyroïde, des parathyroïdes, des îlots de Langherans, du thymus. Des cellules apparentées - (cellules argentaffines) sont présentes dans les bronches, les glandes salivaires, les canaux biliaires et pancréatiques ; on peut également trouver des cellules apparentées dans la médullo-surrénale, les ganglions, les paraganglions, les chémorécepteurs. Celles-ci auraient le pouvoir de se développer dans une grande variété de tumeurs endocrines à sécrétions peptidiques.

Actuellement, et en l'état actuel de nos connaissances, on situe dans les crêtes neurales, l'ancêtre commun le plus probable que ces cellules : ces dernières, à l'état normal, ne conservant que certaines fonctions des cellules souches uripotentes.

E — ÉTUDE SYNTHÉTIQUE DES APUDOMES — INTERPRÉTATION

Nous avons énuméré au cours des chapîtres et paragraphes précédents, les tumeurs qui pouvaient entrer dans ce cadre, et remarqué la pluralité des sécrétions hormonales en leur sein.

Une étude de synthèse nous permet d'entrevoir de nombreux traits communs tant, en ce qui concerne leur morphologie et leur comportement fonctionnel que leur génie évolutif. Cette étude, dont BERGER (9) établit les grandes lignes dans une mise au point récente s'inscrit bien dans le cadre du concept d'unicité des tumeurs sécrétrices de polypeptides.

1 — Caractères histologiques communs

Le premier caractère est leur allure endocrinoïde que l'on note sur toutes les préparations : cellules agencées en cordons séparés par des tractus fibreux et un réseau capillaire abondant. Trois particularités sont à signaler :

- l'existence commune de cellules ganglionnaires dans certains paragangliomes ou nésidioblastomes.
- la présence de cellules mucco-sécrétantes (carcinoïdes adénomes langerhansiens, carcinomes médullaires de la thyroïde) qui pourrait s'expliquer par la participation d'un contingent embryologiquement distinct.
- la présence d'amylose élément essentiel du diagnostic de cancer médullaire de la thyroïde à cellules C : ce caractère amyloïde étant un trait commun à toutes les tumeurs A. P. U. D.

2 — Caractères ultra-structuraux

- les tumeurs présentent la même richesse en micro-organites que les cellules A. P. U. D. : le trait caractéristique est la présence de granules neuro-sécrétoires dans le cytoplasme, qui s'apparentent à ceux observés dans les cellules claires et dont les effets hormonaux sont identiques à ceux de la tumeur. A titre d'exemple :
 - les carcinoïdes iléaux possèdent des grains polymorphes voisins de ceux des cellules entérochromaffines normales et assimilées à la sérotonine
 - de même, les cellules des phéochromocytomes surrénaliens contiennent des deux types propres à la glande (adrénaline et noradrénaline) (119).
 - d'autre part, certaines tumeurs peuvent contenir des granules atypiques, ou inattendus compte-tenu de l'activité sécrétoire apparente : il a été rencontré quelques granules de type alpha dans les tumeurs hypoglycémiantes (105) ; des grains polymorphes dans certains carcinomes thyroïdiens ; différents granules dans des carcinoïdes duodénaux. Ce dernier fait pourrait rendre tout à fait plausible la synthèse par la même tumeur de plusieurs polypeptides « hormones » comme nous le préciserons par la suite.

3 — Comportement fonctionnel

Nous avons, dans le chapitre précédent, colligé tout le cortège hormonal que pouvaient élaborer et sécréter les tumeurs entrant dans ce système. Nous dégagerons dans ce chapitre les traits essentiels de la fonction sécrétoire de ces tumeurs, introduction indispensable à une interprétation des faits.

Une des grandes propriétés commune à toutes les tumeurs de ce système est :

a) La sécrétion d'amines biogènes

Celle-ci comme nous l'avons remarqué n'est pas le privilège unique de certains carcinoïdes et phénochromyotomes. Nous la retrouvons :

- dans la plupart des carcinoïdes (estomac, rectum, bronches) (123).
- dans certains carcinomes médullaires thyroïdiens (124, 68, 76).
- dans des nésidioblastomes
- dans notre cas de Syndrome W. D. H. A.

b) Un fait important est la possibilité de sécrétion par quelques-unes de ces tumeurs d'une hormone polypeptidique inappropriée.

Citons l'observation de MILHAUD et coll. (75) rapportant le cas d'un carcinoïde bronchique sécrétant de la thyrocalcitonine. D'autres observations ont été citées : carcinoïde du grêle sécrétant de la thyrocalcitonine (30), carcinoïde digestif insulinosécrétant (97) et dans notre observation.

c) Enfin et surtout, une même tumeur est parfois douée d'activité hormonale multiple

Plusieurs observations ont été rapportées : mentionnons celles de O. NEAL et coll. (82) dont la tumeur présente une activité plurihormonale où s'associeraient : Gastrine, Glucagon, A.C.T.H., M.S.H. et peut être parathormone.

D'autre part, JOUANNEAU collige une demi-douzaine de tumeurs associant hyperinsulinisme et syndrome carcinoïdien : SIRCUS et coll. (99) relatent deux observations de tumeurs pancréatiques dont l'étude hormonale montre une activité de type sécrétine et gastrine. S. R. FRIESEN et coll. (40) dans un article plus récent relèvent le cas de six patients présentant une tumeur carcinoïde avec des signes cliniques variés, intriqués, incluant un syndrome de ZOLLINGER ELLISON, un hyperparathyroïdisme, un syndrome CARCINOÏDIEN un syndrome de CUSHING, un hyperglucagonisme avec diabète.

Nous pensons pouvoir y inclure notre observation.

d) Interprétation

Ainsi, les cellules A. P. U. D. partagent un terrain embryologique commun, des propriétés cytochimiques et des produits de sécrétion semblables (amines et polypeptides), mais différent dans le type de granules sécrétoires et dans la composition et la fonction des productions sécrétoires. La fabrication, le stockage et la libération des hormones polypeptidiques des cellules normales, sont pour la plupart, sous contrôle homéostatique, capables d'être stimulées et inhibées par des influences nerveuses, chimiques, physiques et sujettes à des mécanismes de feed-back. Ces inter-relations se retrouvent dans l'axe hypophyse-surrénal, hypophyse-thyroïde, entéro-insulaire, le système thyroïde parathyroïde - cortico-surrénale (40).

Les taux élevés d'hormones circulantes par action sur les cellules réceptives peuvent produire les symptômes et les syndromes. S'il y a hypersécrétion, d'une simple hormone, il en résulte un syndrome pur. Toutefois, il est devenu évident qu'il peut exister de multiples associations de tableaux cliniques en raison de plusieurs manifestations hormonales, nous l'avons dit.

C'est cette pluralité et la diversité des produits de sécrétion qui constituent le point frappant et le plus intéressant. Cette aptitude comprendrait plusieurs niveaux.

a) Premier niveau

La captation des précurseurs d'amines, leur décarboxylation, leur stockage, leur sécrétion seraient un premier degré de qualification, véritable caractère de famille. Son développement prédominant individualiserait les carcinoïdes du grêle et les phéochromocytomes dans une certaine mesure.

b) Deuxième niveau

La synthèse d'hormones polypeptidiques selon plusieurs modalités correspondant à une spécialisation plus poussée de la tumeur :

- **sécrétion exclusive d'une hormone régionale** par la tumeur correspondante : gastrinome, insulinome, carcinome thyroïdien à cellules C, etc.

- **sécrétion par la même tumeur d'un polypeptide et d'une amine biogène** : cancer de la thyroïde à cellules C sécrétant calcitonine et sérotonine, carcinoïdes digestifs sécrétant de la calcitonine, etc.

- **sécrétion plurihormonale**. Dans ces cas, l'étude histochimique et ultra-structurale a permis de montrer que la tumeur peut, soit, posséder un seul type de cellules, contenant chacune plusieurs sorties de granules sécrétoires (54) soit posséder une population cellulaire hétérogène avec une différenciation fonctionnelle hormonale correspondant à chaque type : une observation de LJUNGBERG (68) est intéressante à ce titre en rapportant le cas de certains carcinomes thyroïdiens comportant un contingent différent des cellules C sur le plan histochimique et ultrastructural.

4 - Incidence familiale.

Nous avons pu retrouver dans notre observation des tumeurs analogues ou apparentées dans la famille de notre patiente. Néanmoins, on relève dans la littérature quelques formes familiales dans chacune des tumeurs. Cette incidence familiale est ingéalement distribuée ; celle-ci est assez faible dans le cadre des carcinoïdes (1) ; plus significative dans celui des insulinomes dont les aspects

génétiques ont été étudiés par WERMER (115). La fréquence en est plus accusée pour les phéochromocytomes. En ce qui concerne les carcinomes thyroïdiens, 10 à 15 % des cas seraient familiaux (117).

Enfin signalons les observations de DECOULX et coll. (27) qui rapportent l'existence d'une tumeur du système APUD de nature différente chez deux sœurs : carcinome médullaire thyroïdien chez l'une, phéochromocytomes chez l'autre, réalisant en quelque sorte « un syndrome de SIPPLE à deux ». Le caractère familial du syndrome de SIPPLE est frappant et on admet aujourd'hui qu'il s'agit d'une maladie héréditaire transmise sur le mode autosomique dominant.

5 - Extension du concept.

La liste des « cellules A.P.U.D. » et des tumeurs correspondantes que nous avons établi au début de ce chapitre n'est probablement pas close. La tendance actuelle est à l'extension et au rattachement à d'autres tumeurs dont la morphologie est en apparence différente en microscopie optique mais dont les cellules présentent des analogies frappantes avec les cellules A.P.U.D. en microscopie électronique : à savoir la présence de grains de *type neurosecrétoire* et la possibilité qu'ont ces lésions de manifester des fonctions endocrines.

Il en est ainsi :

- **des carcinomes anaplasiques des bronches à petites cellules** dans lesquelles STOEGBNER (103) découvre l'existence dans les cellules des granules identiques à ceux des carcinoïdes bronchiques et ayant les mêmes affinités tumorales. D'autre part, ce cancer manifesterait parfois une activité endocrine, tel un syndrome carcinoïdien (5, 88, 52), un syndrome de Cushing (5). Là aussi, l'origine embryologique commune est la conception actuelle ; les cellules dériveraient des cellules bronchochromaffines, « cellules claires » qui sont aussi à l'origine des carcinoïdes (8).
- **Il en est ainsi également de certaines tumeurs thymiques avec syndrome de Cushing**, dont les cellules renferment des granules identiques à ceux observés dans les carcinoïdes bronchiques (63).
- Enfin citons certaines tumeurs d'origine neuro-ectodermique tels les **sympathoblastomes** qui fabriquent des catécholamines et comportent le même

type de grains, et les **néphroblastomes** ou tumeur de WILMS du rein de l'enfant dérivant également des crêtes neurales et dont les possibilités sécrétoires endocrines ont été relevées (16).

6 - Le pronostic.

Le pronostic évolutif des apudomes est très variable. Il est fonction de la structure histologique, de la localisation, de l'extension, des fonctions sécrétoires.

Le plus redoutable dans la malignité, est le carcinome anaplasique à petites cellules. Le carcinome médullaire de la thyroïde mieux différencié est un cancer à évolution beaucoup plus lente.

Quant aux autres tumeurs du système A.P.U.D., leur potentiel de malignité est plus ou moins atténué (BERGER). Citons : les phéochromocytomes, les insulinomes, les chemodectomes qui ont une évolution le plus souvent purement locale identique aux tumeurs bénignes ; et les carcinoïdes, véritables tumeurs malignes qui ont une évolutivité faible assurant une survie prolongée, guérissant volontiers par l'exérèse simple (carcinoïdes appendiculaires et rectaux).

Enfin, les apudomes pancréatiques peuvent être considérés comme ayant le comportement de carcinomes à marche lente.

Dans notre observation personnelle, les premiers signes de la maladie sont apparus il y a 3 ans et avec le simple traitement symptomatique nous avons apporté un confort réel à notre patiente. Ceci tend à prouver une fois de plus la faible évolutivité de ces tumeurs. Des poussées malignes paraissant possibles avec ou sans pauses, avec ou sans thérapeutique hormonale de probable interférence.

F — LES ASSOCIATIONS DE TUMEURS DES « CELLULES A.P.U.D. »

Plusieurs éventualités sont possibles quant à leur association et nombreux sont les cas dans la littérature : de celle-ci nous releverons les principaux cas :

1 - Association d'une tumeur carcinoïde avec :

- un Phéochromocytome (7)
- un Zollinger-Ellison (114)
- un Nésidioblastome à cellule A₁ (38)
- un Adénome thyroïdien à cellules C (CATAN-MICHAUD) (18).

2 - Association d'adénomes Langerhansiens de types différents (23).

3 - Le carcinome médullaire de la thyroïde peut participer à de telles associations avec :

- un phéochromocytome le plus souvent réalisant le syndrome de SIPPLE (98). PAGES (85) recense 69 cas d'une telle association. A ce tableau peut se surajouter une hyperparathyroïdie réactionnelle réalisant alors la triade de STEINER.
- un carcinoïde (121).

4 - Dans 15 % des cas de syndrome de SIPPLE il a été noté l'association d'une neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN ou dysplasie neuro-ectodermique, de névromes plexiformes des muqueuses linguales et labiales, d'une dysmorphie marfanoïde (GORLIN et coll.) (48).

5 - Dans une dernière éventualité, ces tumeurs peuvent participer à un processus décrit sous le nom de syndrome de WERMER (115) ou adénomatose polyendocrinienne familiale ou pluriadénomatose de type I.

Dans un récent article MURIE (78) rapporte deux observations de patients de la même famille : le père et le fils. Le fils est atteint d'un syndrome de Zollinger Ellison, d'un goître, d'une hyperparathyroïdie et d'une tumeur

hypophysaire. Le père présente une hypoglycémie engendrée par un insulino-me malin et d'un ulcère duodénal. Enfin dans ces deux cas il est suspectée une atteinte pancréatique multisécrétoire notamment des cellules A2 sécrétrices de glucagon. A l'intervention chez ces deux patients, le pancréas est pathologique; chez le premier, sept nodules adénomateux sont retrouvés sur les coupes histologiques : l'argentation de Hellmann montre la présence de quelques groupes de cellules argento-réductrices de type alpha I et la coloration par la méthode de Grimelius montre que la plupart des cellules sont remplies de granulations argenteréductrices ce qui serait en faveur de la nature A2 des cellules.

Chez le deuxième, la queue du pancréas est envahie par une volumineuse tumeur polylobée avec métastases ganglionnaires avoisinantes : les colorations permettent de révéler dans ce cas également la présence de cellules à granulation de type A1 et une assez grande abondance de cellules A2. Ces deux observations sont intéressantes à plus d'un titre car elles illustrent un type particulier d'association tumorale possibles et laissent sous entendre un lien commun entre APUDOMES et polyadénomayose (A.P.E.).

VI — L'ADÉNOMATOSE POLYENDOCRINIENNE. ou syndrome de WERMER.

L'adénomatose polyendocrinienne est une affection souvent familiale et héréditaire. Elle se caractérise par l'apparition chez un même sujet d'un processus prolifératif hyperplasique ou tumoral, bénin ou malin, généralement hyperfonctionnel développé à partir d'au moins deux glandes endocrines non reliées entre elles par des interactions évidentes.

La première observation fut, semble-t-il, rapportée par ERDHEIM en 1903. Il découvre au cours de l'autopsie d'une acromégale, l'association adénome hypophysaire et hyperplasie des parathyroïdes ; les premières descriptions cliniques sont dues à ROSSIER en 1939 et SHELBURNE en 1945. Plusieurs revues de la littérature ont été réalisées jusqu'à ce jour et parmi elles il faut citer les importants travaux de DEROT (29), de CROISIER en 1971 (24), ce dernier colligeant 169 cas d'A.P.E. jusqu'en 1969 ; plus récemment un travail de MURIE — 1973 — (78) à propos de deux observations, et de DRY (32) à propos d'une observation. Nous nous référerons à ces travaux.

L'A.P.E. s'observe avec une fréquence à peu près égale chez l'homme et chez la femme et apparait en prédilection vers la troisième décade ou la quatrième décade de la vie.

Toutes les glandes endocrines peuvent être touchées. Par ordre de fréquence citons :

— les parathyroïdes	88 %
— le pancréas	84 %
— l'hypophyse	51 %

— les corticosurrénales	41,5 %
— thyroïde	27,6 %
— tissu entérochromaffine	5 %
— testicule	2,5 %
— ovaire	1,1 %
— épiphyse	0,6 %

En ce qui concerne les associations, elles diffèrent d'une observation à l'autre : deux glandes endocrines sont atteintes dans 36 % des cas, trois dans 36 %, quatre dans 23 % et 5 dans 5 % des cas. Enfin signalons qu'au sein d'une même glande plusieurs lignées cellulaires à sécrétion différente peuvent proliférer.

SYMPTOMATOLOGIE.

Il va sans dire que le tableau clinique est d'un extrême polymorphisme selon que l'on aura une ou plusieurs atteintes glandulaires en jeu d'une part, et que celles-ci apparaîtront de façon concomitantes ou se succédant dans le temps, d'autre part.

Enfin le diagnostic biologique peut être difficile par les sécrétions à expressivité contraire de deux ou plusieurs proliférations : citons à titre d'exemple, qu'un défaut d'absorption intestinale de calcium (comme dans l'hypercortisolisme), une élimination fécale excessive par diarrhée (comme dans le Zollinger Ellison, et dans notre observation) peuvent diminuer voire supprimer l'hypercalcémie d'un hyperparathyroidisme ; la symptomatologie d'un insulinome peut être masquée par la coexistence d'une endocrinopathie diabétogène.

Les syndromes les plus fréquemment rencontrés dans l'A.P.E. sont par ordre de fréquence : les ulcères gastro-duodéno-jéjunaux, 59 %, l'hypoglycémie, 26 %, l'acromégalie, 16 %.

1 - L'atteinte parathyroïdienne.

C'est la plus fréquente des atteintes. CROISIER la relève 148 fois sur 169 observations. Dans 70 % des cas, l'atteinte parathyroïdienne est asymptomatique, les désordres phosphocalciques étant, pendant de nombreuses années, bien tolérés.

— *Les manifestations cliniques*, quand elles existent, sont le plus souvent présentées par des complications rénales à type de coliques néphrétiques, voire de néphrocalcinose.

Dans 7 % des cas il a été relevé une ostéïte fibrokystique au cours d'examen radiologique systématique. Très exceptionnellement enfin, sont apparues des crises aiguës d'hypercalcémie.

— *Les manifestations biologiques.*

C'est sur le bilan phosphocalcique que repose en fait le diagnostic.

- La **calcémie** se situe en moyenne entre 115 et 130 mg. Quelques observations ont montré des hypercalcémies à 160 mg/l.
- La **phosphorémie** est abaissée à 20-25 mg/l.
- **Hypercalciurie** et **hyperphosphaturie** sont inconstantes et c'est l'étude de la clearance rénale des phosphates et du pourcentage de leur réabsorption tubulaire nettement abaissée qui est l'examen le plus couramment employé.
- Enfin, dans un avenir proche, l'extension des méthodes radio-immunologiques de dosage de la **parathormone** sera d'un apport considérable.
- *La lésion anatomique* est dans 80 % des cas un adénome. Il peut s'agir parfois d'une hyperplasie simple, nodulaire ou œdémateuse. Comme dans l'hyperparathyroïdisme primaire familial et PUR, la prolifération touche plus d'une parathyroïde ce qui n'est pas le cas de l'hyperparathyroïdisme primaire pur sans caractère familial, où l'atteinte est limitée à une seule glande en général. Il y a bien là analogie probable entre deux types d'hyperparathyroïdismes familiales, la primaire pouvant correspondre à une forme de début d'A. P.E. (CROISIER).

2 - L'atteinte pancréatique.

Au deuxième rang des atteintes par ordre de fréquence, l'atteinte pancréatique peut porter sur les différentes lignées de cellules des îlots de Langerhans. Elle est multifocale dans 70 % des cas.

— Les manifestations cliniques, ici, sont beaucoup plus bruyantes. On les retrouve dans 74 % des A.P.E. avec atteinte pancréatique. Selon le type cellulaire de la tumeur, soit « B » ou « non B », la symptomatologie sera dominée par des signes digestifs (ulcères multiples, diarrhée) ou hypoglycémiques en sachant que les signes peuvent coexister comme dans l'observation de CROISIER.

a) Les ulcères peptiques.

Ils sont retrouvés dans 60 % des cas d'A.P.E. à peu près et révélateurs dans 42 %. Dans 50 % des cas ils sont en position ectopique (bas œsophage ou angle duodéno-jéjunal) et ont volontiers une localisation multiple dans la moitié des cas. Ils sont en rapport le plus souvent (74 % des cas) avec des tumeurs insulaires multiples à cellules A 1 gastrino-sécrétantes.

Sur le **plan clinique, évolutif, biologique** la symptomatologie de ces gastrinomes s'identifie parfaitement avec le syndrome de Zollinger-Ellison. Ils peuvent néanmoins se différencier par leur malignité moindre.

Dans ce cadre, la **signification étiopathogénique des ulcères** de l'A.P.E. a été discuté : en effet certains auteurs ont souligné la fréquence de l'ulcère digestif au cours de tumeurs carcinoides, hypophysaires, de l'acromégalie, de l'hypercorticisme, atteintes qui peuvent se retrouver, nous le savons, dans l'A.P.E. ; c'est à l'hyperparathyroïdie surtout qu'incombe la responsabilité dans la genèse des ulcères peptiques par action destructive directe de la parathormone sur les glycoprotéines de la muqueuse gastro-duodénale (31). La parathormone et l'hypercalcémie sembleraient agir également par stimulation de la sécrétion gastrique acide et pepsinique (TRUDEAU et MAC GUIGAN). Bien que l'hyperparathyroïdisme puisse avoir un rôle dans la genèse, des arguments réfutent cette possibilité au sein de l'A.P.E. : en particulier sur le fait :

- qu'il existe de grandes différences cliniques, biologiques, évolutives entre ulcères de l'A.P.E. et ulcères de l'hyperparathyroïdisme pur.

- que l'exérèse des parathyroïdes n'entraîne pas la guérison des ulcères dans le cadre de l'A.P.E.
- et enfin, qu'une tumeur pancréatique à cellules non bêta (de type A1) a toujours été retrouvée dans les A.P.E. avec ulcères peptiques dont tous les signes s'apparentent au Zollinger-Ellison. D'ailleurs par trois fois MAC GUIGAN et TRUDEAU ont mis en évidence une hypergastrinémie dans le sérum de sujets porteurs d'une A.P.E. avec ulcères (51, 107) de 30 à 100 fois la normale par dosage radio-immunologique. **Actuellement on considère que l'ulcère de l'A.P.E. relève d'un syndrome de Zollinger-Ellison.**

b) La diarrhée .

Très fréquemment rencontrée, il peut s'agir comme nous l'avons dit :

- d'une diarrhée motrice : manifestation d'une endocrinopathie non pancréatique (carcinoïdes, hypercalcémie parathyroïdienne ...)
- d'une diarrhée accompagnant 50 % des tumeurs gastrino-sécrétantes du Zollinger-Ellison.
- d'une diarrhée accompagnant un syndrome W.D.H.A., véritable « choléra pancréatique » comme dans notre observation.

c) Les troubles de la glycorégulation.

Il peut s'agir de désordres à type d'hypoglycémie spontanée ou d'hyperglycémie.

Dans le premier cas les accidents hypoglycémiques sont rapportés dans 26 % des cas d'A.P.E. pour CROISIER. Ils sont dus à un hyperinsulinisme par atteinte tumorale pancréatique multifocale à cellules bêta insulino-sécrétantes. La symptomatologie clinique et biologique est en tout point identique à celle des insulinomes purs. Ces tumeurs sont malignes dans 21 % des cas.

Dans la deuxième catégorie de troubles de la glycorégulation à type d'hyperglycémie, la tumeur responsable est une tumeur rare. L'hyperglucagonisme qu'elle engendre est en rapport avec une prolifération des cellules A 2 glucagono-sécrétantes. Le glucagon étant une hormone très difficile à doser, de telles observations sont fort rares (110, 104, 44).

3 - Les autres atteintes glandulaires de l'A.P.E.

— *L'atteinte antehypophysaire* a été relevée dans 51 % des cas d'A.P.E. colligés par CROISIER, et constitue dans 15 % des cas, la manifestation initiale. Souvent asymptomatique elle peut néanmoins se révéler cliniquement par des signes tumoraux à savoir :

- céphalées,
- modification du champ visuel et de la selle turcique.

La prolifération peut toucher tous les types cellulaires. A titre d'exemple dans 30 % des cas, la tumeur se développe aux dépens des cellules somatotropes à STH, responsable alors de l'acromégalie que l'on retrouve dans 16 % des cas d'A.P.E. (CROISIER).

Dans 2,3 % des cas, il s'agit de la prolifération des cellules lactotropes responsables de la galactorrhée.

— *L'atteinte thyroïdienne* est relevée dans 27 % des cas d'A.P.E. à peu près. Les lésions sont très variées. Dans la revue de CROISIER on retrouve des adénomes solitaires 18 fois, des cancers 6 fois, des hyperplasies diffuses, des thyroétoxicoses 6 fois. Pour CROISIER l'extrême banalité de la pathologie thyroïdienne dans la population ne permet pas d'exclure la simple coïncidence et ne pourrait être un élément de poids dans l'élaboration du diagnostic d'A.P.E.

Un point particulier dans ce chapitre des localisations thyroïdiennes est celui des hyperplasies développées aux dépens des cellules parafolliculaires élaboratrices de thyrocalcitonine. Aucune publication jusqu'en 1970. n'en fait état

— *L'atteinte surrénalienne* est signalée dans 41,5 % des observations (CROISIER). Elle n'est que rarement relevée cliniquement mais peut se manifester alors par un syndrome de CUSHING, 13 %, ou par un syndrome de CONN avec hypertension par hyperaldostéronisme primaire.

— *L'atteinte gonadique* est exceptionnelle : 2 cas sur 169.

— Enfin, les *tumeurs carcinoïdes* peuvent participer à l'A.P.E. dans 5 % des cas qu'elles soient bronchiques, gastriques, duodénales, iléales.

4 - Les atteintes non endocriniennes.

Les deux plus fréquentes sont d'une part les *lipomes*, d'autre part, *la maladie de Menetrier* caractérisée par une polypose gastrique à cellules mucoïdes avec volume sécrétoire important.

5 - Incidence familiale.

Le caractère héréditaire de l'A.P.E. a été affirmé en 1954 par MOLDAWER (77) et WERMER (115). Par la suite beaucoup d'observations confirment cette hypothèse en s'appuyant sur le fait que :

- chaque patient a un parent atteint de la même affection.
- les sujets atteints, mariés à des sujets normaux ont autant d'enfants touchés que d'enfants normaux.
- les enfants normaux, mariés à des sujets normaux ont une descendance normale. Les trois critères justifient *le mode dolimant de la transmission génétique*.

Dans l'étude de CROISIER, l'incidence familiale a été retrouvée dans 45,5 % des cas. On la retrouve dans l'observation de DRY (32), où le frère du malade présente une hyperparathyroïdie, et dans celle de MURIE dont nous avons déjà parlé. Il faut insister sur le fait que les collatéraux peuvent présenter soit une A.P.E., soit une atteinte monoglandulaire cette dernière pouvant n'être qu'apparente par insuffisance d'exploration ou bien alors une forme de début d'A.P.E. qui se complètera par l'apparition d'autres endocrinopathies ultérieurement.

VII — LES RAPPORTS ENTRE APUDOMES ET A.P.E. LES LIMITES.

A la lumière des descriptions que nous avons rappelées des points de comparaison s'imposent :

1 - La participation du système A.P.U.D. au sein de l'A.P.E. paraît donc un fait acquis.

- il s'agit surtout de l'atteinte pancréatique (adénome ou carcinome Langheransien, adénomatose surtout) pouvant intéresser tous les types cellulaires et entraîner soit un syndrome de ZOLLINGER-ELLISON le plus fréquemment, un syndrome W.D.H.A., un *hyperinsulinisme*, ou un *hyperglucagonisme*.
- *Les tumeurs carcinoïdes* prennent part à ces adénomatoses mais de façon plus restreinte : 5,3 % des cas (CROISIER).
- Un point particulier est celui de la participation des *phéochromocytomes et du carcinome médullaire de la thyroïde à cellules C* l'association de ces deux apudomes réalisant le *syndrome de SIPPLE*. Bien que l'incidence familiale ait été notée et que sa transmission se fasse, comme dans l'A.P.E., selon un mode autosomique dominant, ni l'une, ni l'autre des tumeurs n'a été retrouvée dans l'A.P.E. jusqu'en 1970. C'est pourquoi la plupart des auteurs l'ont considérée comme une entité anatomo-clinique différente qu'il nomme A.P.E. de type 2.

Néanmoins une observation récente de J. DRY (32) est assez troublante : elle rapporte le cas d'un patient porteur d'une *polyadénomatose* associant :

- hyperparathyroïdie en rapport avec deux adénomes hyperparathyroïdiens ;
- une hypoglycémie majeure en rapport avec une tumeur pancréatique ;
- un adénome surrénalien
- une tumeur hypophysaire.

L'intérêt particulier de cette observation est la découverte d'un taux élevé de thyrocalcitonine circulante : $4,3 < 8,9 < 19,6$ mU et la présence correspondante de dépôts amyloïdes au niveau de la tumeur pancréatique et d'un ganglion voisin. Ce stroma caractéristique du carcinome médullaire de la thyroïde thyrocalcitoninosécrétant est, nous l'avons souligné, un trait commun à toutes les tumeurs des « cellules A.P.U.D. » (87, 101).

Il semble donc que l'on se trouve ici devant un cas de A.P.E. dont une des composantes tumorales possèdent les caractères des Apudomes.

— Deux observations également colligées par CROISIER font état de l'association *Acromégalie - phéochromocytome* (61, 81). On serait très tenté de les rattacher à l'A.P.E. et au système A.P.U.D. Bien que cela puisse paraître plausible en théorie, l'état de nos connaissances actuelles ne nous permet pas d'entériner.

— MARKEY et coll. (70) rapportent les cas de 3 frères ayant un cancer médullaire thyroïdien sans phéochromocytome dont deux d'entre eux ont des adénomes parathyroïdiens associés, avec hypercalcémie et lithiase rénale. Mais c'est déjà élargir le concept : ne s'agit-il pas d'adénomes réactionnels à une hyperthyrocalcitoninémie ?

— Enfin une observation intéressante (122) pose bien le problème des relations entre système A.P.U.D. et pluriadénomatose : il s'agit d'un patient atteint de syndrome W.D.H.A. chez lequel on retrouve dans la parenté : un ulcère peptique chez un grand-père, trois oncles et trois tantes, un hyperparathyroïdisme chez une grand'mère et un syndrome de ZOLLINGER ELLISON chez le père et un frère. Les entités de l'A.P.E. et du système A.P.U.D. semblent s'intriquer dans une même famille à tel point que l'on peut se demander si chaque syndrome, chaque lésion n'est pas une forme larvée d'A.P.E.

2 - Les relations étroites qui semblent donc exister entre « APUDOMES et A.P.E. » s'expliquent pour la plupart des auteurs actuellement par la pathogénie (CROISIER) (VANCE) (110).

Une anomalie génétique est incriminée dans les deux cas : elle serait transmise sur un mode autosomique et dominant avec un haut degré de pénétrance, mais l'origine de la mutation génétique demeure inconnue. Il n'a été retrouvé d'ailleurs aucune anomalie du caryotype. D'autre part, le fait que l'anomalie

génétique ne se manifeste qu'au niveau des cellules endocrines complique l'interprétation de la génèse des lésions prolifératives.

La pathogénie de ces lésions pluriglandulaires se partage en deux grandes théories :

- *une seule atteinte glandulaire peut-elle être responsable des autres localisations ?*
- *s'agit-il de manifestations d'un gène pléiotropique ?*

A) Dans la première hypothèse ce sont les études de VANCE (110) qui accusent la mésidioblastose pancréatique d'être responsable de l'hyperparathyroïdie, des modifications de l'hypophyse et de ses glandes cibles par hyperglucagonisme ou par hypoglycémie hyperinsulinique. Ces adénomes secondaires seraient réactionnels à l'atteinte primaire pancréatique. Cette hypothèse applicable à quelques cas seulement, ne peut être retenue pour CROISIER, à l'ensemble des APUDOMES.

Enfin, le rôle de l'appareil hypothalamo-hypophysaire a été discuté en raison de son influence sur les glandes cibles, mais aussi car l'hormone somatotrope semble contrôler les cellules claires (84). A ce sujet, FRIESEN (39) et POLAK et coll. incrimine un facteur hypothalamo-hypophysaire à l'origine du ZOLLINGER-ELLISON.

B) Beaucoup d'auteurs dont CROISIER, se rallient à la théorie de WERMER (115) soulevant le principe que les diverses tumeurs (APUDOMES, A.P.E., syndrome de SIPPLE) seraient le mode d'expression d'une tare génétique de caractère pléiotropique, ce qui expliquerait les atteintes glandulaires simultanées non liées par des interreactions hormonales évidentes.

Aussi leur transmission comparable, la place qu'y occupent les cellules A.P.U.D. prêtent à penser que ces adénomatoses sont deux variantes d'un même processus génétiquement déterminé ; la participation du système A.P.U.D. nous l'avons vu étant inégale : certaines cellules n'y participent que rarement (cellules entérochromaffines) d'autres y sont engagées fréquemment exprimant la participation des crêtes neurales comme le syndrome de WERMER.

3 - Les limites.

La théorie uniciste que nous avons énoncée tout au long de notre travail, rend plausible un élargissement du concept. Nous avons mentionné à ce sujet que certains hyperfonctionnements endocriniens ne touchant apparemment qu'un type glandulaire pourraient être des formes incomplètes d'A.P.E., mais il faut rester encore , à l'heure actuelle, très prudent.

Cette conception pose néanmoins quelques problèmes nosologiques et on se doit de **limiter** le cadre de l'APUDOMATOSE et de l'A.P.E. en la distinguant de certains syndromes polyendocriniens à incidence familiale ou non.

- c'est tout d'abord et évidemment le cas des syndromes polyendocriniens hypofonctionnels. L'incidence familiale y est fréquente mais la transmission est autosomique récessive.
- il faut écarter également certains processus hyperfonctionnels pluri-glandulaires lorsqu'une atteinte est manifestement reliée à l'autre : tel est le cas par exemple :
 - d'une tumeur hypophysaire à A.C.T.H. associée à un hypercorticisme ;
 - d'un hyperpituitarisme pur associé à un hypofonctionnement des glandes cibles.

CONCLUSIONS.

Nous rapportons l'observation d'une malade de 68 ans, hospitalisée à plusieurs reprises depuis 1972 pour diarrhée acquise sévère. Un nodule froid thyroïdien, le type moteur de la diarrhée, firent tout d'abord envisager le diagnostic de cancer médullaire de la thyroïde, d'autant plus que la Thyrocalcitonine plasmatique était de 1,6 ng/ml par dosage radio-immunologique. Opérée en mars 1973, l'étude histologique de la thyroïde montre qu'il s'agit en fait d'hyperplasie et d'adénomes vésiculaires multiples bénins.

Une reprise évolutive de la diarrhée après intervention, l'existence de flushs cutanéomuqueux, d'un syndrome carcinoïdien biologique modéré (sérotonine plasmatique : 0,70 μ g/ml, 5 HIAA urinaires : 20 à 30 mg/24 h) imposent une laparotomie exploratrice qui permet de découvrir une tumeur du corps du pancréas de la grosseur d'une mandarine, avec métastases hépatiques. Des complications hémorragiques n'ont pu permettre d'effectuer des prélèvements en vue de l'étude histologique.

Néanmoins l'approche du diagnostic s'appuie sur 4 types de critères :

1 - *La clinique :*

Existence d'une diarrhée motrice chronique, acquise « urines sales » véritable syndrome cholériforme.

2 - *La biologie.*

Une hypokaliémie sévère malgré des apports massifs de potassium intra-veineux.

Une diminution de la sécrétion acide gastrique avec hypochlorhydrie.

3 - *L'existence d'une tumeur pancréatique.*

4 - *L'évolution extrêmement lente* malgré le caractère de diffusion.

L'association particulière et originale de ces signes réalise un *syndrome W.D.H.A.* (Water-Diarrhea-Hypokaliéma-Achlorydia), en rapport avec une tumeur langerhansienne à cellules non B ; ce syndrome est extrêmement rare puisque nous en avons colligé une quarantaine de cas dans la littérature mondiale. Parmi eux on relève quatre observations françaises dont deux seulement sont strictement définies.

A - Cette observation présente plusieurs intérêts :

1) Tout d'abord elle s'inscrit dans le *cadre général des diarrhées tumorales endocriniennes avec :*

- les tumeurs carcinoïdes
- le syndrome de Zollinger Ellison
- le carcinome médullaire de la thyroïde
- l'adénome thyroïdien à cellules C

2) *Sa vocation plurihormonale* avec sécrétion de sérotonine, thyrocalcitonine, catécholamines rejoint certaines observations relevées dans la littérature. L'association diarrhée motrice et hyperthyrocalcitoninémie n'est donc pas spécifique du cancer médullaire thyroïdien.

3) L'association tumeur pancréatique réalisant un syndrome W.D.H.A. et adénome bénin de la thyroïde n'est peut être pas fortuite, et pourrait peut être s'intégrer dans le cadre d'une *adénomatose pluri-endocrinienne*.

B - Notre travail a consisté ensuite à rechercher les points communs existant entre ces différentes tumeurs.

1) *Similitude en microscopie optique et en microscopie électronique*, les seules différences portant sur la morphologie et la nature des grains de sécrétion contenus dans les cellules tumorales.

2) *Similitudes biochimiques* : toutes ces tumeurs ont en commun une sécrétion polypeptique et surtout les études histochimiques leur affirment une pluripotentiaité hormonale avec sécrétions hormonales communes possibles.

3) *Modalités évolutives voisines*.

4) *Sur le plan histogénétique*, elles peuvent s'intégrer parfois dans le cadre de l'adénomatose pluriendocrinienne ce qui pourrait faire envisager un contrôle génétique commun.

C - Le système endocrinien diffus:

A partir de ces constatations, nous avons pris en considération les études « des cellules claires » de FEYRTER et celles des cellules A.P.U.D. (amine-precursor uptake and decarboxylation) de PEARSE faisant état d'un système endocrinien diffus » les processus tumoraux correspondant se faisant aux dépens de ces cellules originelles communes.

Toutes les tumeurs entrant dans le cadre du système A.P.U.D. que nous avons décrit, partagent de nombreux traits communs, reflet de leur parenté : la théorie de WEICHERT propose une explication aux rapports existant entre les différentes tumeurs ou APUDOMES. Selon cet auteur, il existe au tout début de la période embryonnaire un contingent de cellules d'origine neuro-ectodermique qui migrent secondairement vers l'antéhypophyse, la thyroïde, les parathyroïdes, les îlots de Langerhans, la médullosurrénale, les muqueuses digestives et respiratoires. Ces cellules ne seraient autres, chez l'adulte, que les cellules claires, les cellules argentaïfines et les cellules argyrophiles. Les trois aspects n'étant que trois stades de maturation des cellules primitives.

Est-ce trop s'aventurer dans la philosophie d'une finalité, malgré nos connaissances moléculaires beaucoup trop incomplètes que d'essayer de tracer un problématique schéma évolutif :

Le système A.P.U.D. ne serait que l'aspect polymorphe d'une chaîne continue d'évènements avec tous les intermédiaires multi-factoriels entre une hyperplasie réversible, contrôlée, apparemment bénigne en son pronostic, et une prolifération néoplasique formelle. Le rôle déclenchant de cette évolutivité serait dû à certains facteurs d'environnement d'un intérêt exemplaire tant au point de vue de la carcinologie générale que d'une éventuelle prophylaxie, et d'une thérapeutique étayée par une physiopathologie qui dépend du futur. Ne s'agirait-il pas de diverses stimulations antigéniques très voisines dans l'espace et le temps ? D'une immunologie perturbée dans sa génétique ?

L'avenir dira si ces constatations reflètent la particulière nature des cellules appelées par elles-mêmes et les commandes de leur cytologie, à une prolifération, ou découlant de la nature d'un agent déclenchant, qui leur est extérieur.

Toutes nos connaissances d'acquisitions récentes se heurtent toujours
au problème majeur de l'anarchie moléculaire.

Vu, le 7 Janvier 1975

Le Président de Thèse

J. TERRASSE

Vu, le 8 Janvier 1975

Le Doyen

G. MEYNIEL

Vu et Permis d'imprimer

N° M 17/75

Le 1er Février 1975

Le Doyen

G. MEYNIEL

B I B L I O G R A P H I E

- 1 – ANDERSON R. E.
A familial instances of appendical carcinoïd.
Amer. J. Surg. 1966, 111, 738 - 740.
- 2 – ANDERSSON H., DOTEVALL G., GILLBERG R. et HALVORSEN L.
Tumeur pancréatique avec diarrhée hypokaliémie et hypochlorhydrie (syndrome W. D. H. A.).
Med. et Hyg. 1971, 29, 120, 122.
- 3 – AOYAGI T., SUMMERSKILL W. H. S.
Gastric secretion with ulcerogenic islet cell tumor.
Arch. Int. Med. 1966, 117, 667 - 672.
- 4 – ASSAN R., TCHOBROUTSKY G.
Un cas d'adénome bêta langeshasien hypoglycémiant et adénome parathyroïdien sécrétant. Les polyadenomatoses.
Presse Med. 1968, 76, 2259 - 2262.
- 5 – AZZOPARDI J. G., BELLAN A.
Carcinoïd syndrom and aot cell carcinom bronchus.
Thorax 1965, 20, 393 - 397.
- 6 – BADER J. P., BONFILS S., LAUDAT Ph., DUBRASQUET M., LAMBLING A.
Le pouvoir sécrétagogue des urines dans le syndrome de Zollinger-Ellison.
Rev. Inger. Hepatol. 1966, 16, p. 723 - 736.
- 7 – BARNARD J. P., JACOBSON L.
Malignant pheochromocytoma associated with argenta-finoma and hypertensive wises.
Cent. Afr. J. Med. 1965, 11, 185.

- 8 — BENSCH K. G., CORRIN B., PARIENTE R., SPENCER H.

Oat Cell carcinoma of the lung. Its origin and relationship to bronchial carcinoma.

Cancer 1968, 22, 1163 - 1172.

- 9 — BERGER

La pathologie tumorale des cellules du système A. P. U. D.

Lyon Médical 1973, 229, 9, 852 - 874.

- 10 — BESKID M., LORENC R. et ROSCISZEWSKA A. (Varsovie)

Les adénomes thyroïdiens à cellules C. Étude histochimique et biochimique.

Presse Médicale 1971, 47, 2113 - 2116.

- 11 — BONFILS S., HUSSON J. M.

Aspects récents du syndrome de Zollinger-Ellison.

Brux. Med. 1970, 50, 1078 - 1096.

- 11 bis — BONFILS S.

Données récentes sur le syndrome de Zollinger-Ellison.

Chirurgie 1973, 99, 28 - 30.

- 12 — BOULET P., BARSON P., PRIOTON J. B., CATAYEE G., FABRE S. et PETISSIER J. B.

Diarrhée chronique avec déplétion potassique d'origine pancréatique. Les limites du syndrome de Verner et Morrison.

J. Rean. Med. Chirurg. p. 24, 1964.

- 13 — BOZZI M. F.

Étude clinique, biologique, anatomique et physiopathologique sur un cas de syndrome de Verner et Morrison.

Thèse Med. Paris Bichat-Beaujon - 1972, n° 6.

- 14 — BROWN Ch. and CRILE G., J.

Pancreatic adenoma with intractable diarrhea hypokaliemia and hypercalcemia.

JAMA 190, 30, 1964.

- 15 — BRUGGISSER V. R. and MERKI W.

Inselzell-tumor des pancreas mit unbeeinflussbaren durchfällen.

Helvet med. Acta, 4, 540, 1963.

- 16 – CANACCINI M. F., CASANOVA P., LEBREUIL G.
Les sécrétions endocrines du néphroblastome.
Lyon Medit. Med. 1972, 8, 2701 - 2713.
- 17 – CARLI H.
Les tumeurs du pancréas endocrine. De leurs similitudes histologiques et -
évolutifs. (Pr Ch. DEBRAY).
Thèse Med. Paris-Bichat 1972, n° 127.
- 18 – CATTAN D., PAPPO E., MILHAUD G., MELLIERE D., CALMETTES C.,
CHELLOUL, DERVICHIAN M.
Carcinoïde du grêle sécrétant de la thyrocalcitonine, associé à un adénome
bénin à cellules C de la Thyroïde.
Arch. Med. App. Dy. 1972, 61, 1125 - 1116.
- 19 – CHARLES B. and COCHRANE W. A.
Islet cell tumor of the pancreas with chronic diarrhée and hypokaliemia.
Caned. M. A. J. 82, 579, 1960.
- 20 – CHEARS W. C., THOMPSON J. E., HUTCHESON J. B. and PATTERSON CO.
Pancreatic islet tumor with severe diarrhea.
Amer. J. Med. 29, 529, 1960.
- 21 – CLASSEN M., GAILK, BREINING H., DEMLING L.
Verner Morrison syndrom. Klinischer Bericht über vier fälle Deutsche.
Med. Wsch., 1972, 97, 277 - 279.
- 22 – CLEATOR I. G. M., CHRISTINE G., THOMSON W., SIRCUS and MIRAN-
DA COOMBES
Bio Assay evidence of abnormal secretin-like and gastrin-like activity in tu-
mour and blood in cases of choleratic diarrhoea.
Gut: 1970, 11, 206 - 211.
- 23 – CROISIER J. C., LEHY Th., ZEITOUN P.
A cell pancertic microadenomas in a case of multiple endocrine adenomatosis.
Cancer 1971, 28, 707 - 720.
- 24 – CROISIER J. C., AZERAD E., LUBETZKI J.
L'adénomatoze polyendocrinienne. A propos d'une observation personnelle.
Sem. Hôp. Paris 1971, 47, n° 8, 494 - 525.

25 — DAVIS P. W.

A review of 17 cases of medullary carcinoma of the thyroid gland.
Proc. Roy. Soc. Med. 1967, 60, 743 - 744.

26 — DEBRAY CH., LEYMARIO J., TOUNEUR R., CHARIOT J.

Les cancers thyroïdiens médullaires diarrhéogènes.
Ann. Med. Int. 1969, 120, n°2, p. 73 - 84.

27 — DECOULS M., MESMACQUE R., LEDUC M., Mme DAYRAS M. et LIN-
QUETTE

Endocrinopathies d'association non fortuite chez deux sœurs : phéochromocytome pour l'une, cancer médullaire de la thyroïde pour l'autre.
Lille Médical, 1971, 16, n°1, p. 187.

28 — DELEU J., TYTGAT H., and GOIDSENHOVEN G.

Diarrhea associated with pancreatic islet cell tumors
Amer. J. Digest. Dis. 9, 97, 1964.

29 — DEROT M., ASSAN R., KOPF A.

Les polyadénomatoses endocriniennes.
Ann. Med. Int. 1969, 120, n° 4, 263 - 271.

30 — DERVICHIAN M. S.

Un cas de carcinoïde du grêle sécrétant de la thyrocalcitonine associé à un adénome bénin à cellules C de la thyroïde.
Thèse Paris-Bichat 2973, n° 22.

31 — DONEGAN W. L., SPIRO H. M.

Parathyroïdes and gastric secretion.
Gastroentero 1960, 38, 750 - 759.

32 — DRY J., ROLAND J., BOURDARIAS J., HOSSER A., HARLAY H.

La polyadénomatose endocrinienne : à propos d'une observation avec tumeur pancréatique à stroma amyloïde.
Nouv. Presse Med. 1972, n°20, 1, 1341 - 1345.

33 — DUNN E. L., NISHIYAMA R. H., THOMPSON

Medullary carcinoma of the thyroid gland.
Surgery U. S. A. 1972, 73, 6, 848 - 858.

34 — EDMEAS J. C., MATTHEWS B. E., MC PHEDRAN N. T., EZRIN C.

Diarrhea caused by pancreatic islet - cell tumors.
The Canadian Med. Assoc. Journal. 1962, 86, 847 - 851.

35 — ELLISON E. M., WILSON J. D.

The Zollinger - Ellison Syndrome reappraisal and evaluation of 260 registered cases.

Am. Surg. 1964, 160, 512 - 530.

36 — ESPINER E. A. and BEAVEN D. W.

Non specific tumor of the pancreas with diarrhea.

Quart. J. Med. 31, 447, 1962.

37 — FERYTER F.

Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen.

Wien u. Dusseldorf : w. Maudrich 1963.

38 — FISCHER E. R., HICKS J.

Further pathologic observations on the syndrome of peptic ulcer and multiple tumors.

Gastroenterology 1960, 38, 458 - 466.

39 — FRIESEN J. R.

A gastric factor in the pathogenesis of the Zollinger Ellison syndrome.

Ann. Surgery 1968, 168, 483 - 501.

40 — FRIESEN S. R., HERMRECK A. S., MANTZ F. A.

Glucagon, gastrin and carcinoid tumors of the duodenum, pancreas, and stomach : polypeptide « Apudomas » of the foregut.

The Am. J. of. Surgery 1974, 127, 90 - 101.

41 — GABE M.

État actuel des connaissances sur les cellules endocrines gastro-intestinales des vertèbres.

Ann. Biol. 1973, n°5 -6 p. 210 - 291.

42 — GARDNER J. D. and CERDA J. J.

In vitro inhibition of intestinal fluid and electrolytic transfer by a non beta islet cell tumor.

Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. 123, 361, 1966.

43 — GARDNER J. D. and CERDA J. J.

In vitro inhibition of intestinal fluid and electrolyte transfer by a non beta islet cell tumor.

Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. 123, 361, 1966.

- 43 bis — GARDNER J. D., PESKIN G. W., CERDA J. J. and BROOKS F. P.
Altérations of in vitro fluid and electrolyte absorption by gastrointestinal hormones.
Amer. J. Surg. 113, 57, 1967.
- 44 — MC GAVRAN M., UNGER R. H., RECAN T. L.
A glucagon secretin alpha cel carcinoma of the pancreas.
New Engl. J. Med. 1966, 274, 1408 - 1413.
- 45 — GILBERT—DREYFUS, MILHAUD G., SCHAISON G., REYNIER J.,
DE BRUX J., CALMETTES C.
Formes atypiques et inédites des tumeurs à calcitonine.
Ann. Endoc. Jan. Fev. 1972, p. 151 - 153.
- 46 — GJÖNE E., FRETEIM B., NORDOY A., JACOB—SEN C. D., ELGSO K.
Intractable watery diarrhea, hypokalemia and achlorhydria associated with
pancreatic tumor containing gastric secretory inhibitor.
Scandinavian Jou. Of Gastroentero 1970, 5, 401 - 408.
- 47 — GONZALEZ-LICEA - HARTMANN W. H., YARDLEY J. H.
Medullary carcinoma of the thyroid, ultrastructural evidence of its origin
from parafollicular cells and its possible relation to carcinoids tumors.
Amer. J. Clin. Path. 1968, 49, 512 - 520.
- 48 — GORLIN R., SEDANO H. O., VICKERS R. A., CERVENFA J.
Multiple mucosal neuromas pheochromocytoma and medullary carcinoma
of the thyroid. A syndrome.
Cancer 1968, 22, 293 - 299.
- 49 — GORLIN R. J., MIRKIN B. L.
Multiple mucosal neuromas, pheochromocytoma, medullary carcinoma of
the thyroid and marfanoid body build with muscle wasting.
Z. Kinderleilkde. 1972, 113, n° 4, 313 - 325.
- 50 — GOULON M., RAPIN M., CHARLEUX H., BAGUET J. C., KUNTZIGER
NOUAILLHAT F., BAROIS A. et BRETEAU M.
Diarrhée acquise et hypokaliémie associées à une tumeur langerhansienne
non insulinosécrétante. A propos d'un cas avec guérison immédiate et défi-
nitive de la diarrhée par exérèse tumorale.
Soc. Med. Hôp. Paris 117, 623, 1966.

- 50 bis — GOULON M., RAPIN M., CHARLEUX M., BAGUET J. C., KUNTZIGER H., NOUAILLHAT F., BAROIS A. et BRETEAU M.
Diarrhée acquise et hypokaliémie associées à une tumeur langerhensienne non insulino-sécrétante. Discussion nosologique de ce syndrome avec celui de Zollinger et Ellisson.
Presse Médicale oct. 1966, 46, 2345-2350.
- 51 — MC GUIGAN J. E., TRUDEAU W. L.
Elevated serum levels of gastrin in Zollinger Ellison syndrome.
New. Eng. II. Med. 1968, 278, 1308 - 1313.
- 52 — HATTORI S., MATSUDA M., TATEISHI R., NISHIHARA H., HORAI T.
Oat cell carcinoma of the lung clinical and morphological studies in relation to its histogenesis.
Cancer 1972, 30, 1014 - 1024.
- 53 — HAZARD J. B., HAW W. A. et CRILE G. J.
Medullary carcinoma of the thyroid a clinico pathologic entity.
J. Clin. Endocrinolo. 1959, 19, 151 - 161.
- 54 — HEITZ P. H., STEINER H., HALTER F., EGLI F., KAPP J. P.
Multihormonal amyloid : producing tumor of the islets of Langerhans in a twelve years old boy.
Virchows arch. Abt. A. 1971, 353, 312 - 324.
- 55 — HESS W.
Diarrhoeen mit hypokaliämie, pradiabetes und subacidität : ein neues syndrom bei überfunktion des Inselapparates.
Helvet Chir. Acta 35, 87, 1968.
- 56 — HIRSCH P. F., MUNSON P. L.
Thyrocalcitonine Physiol.
Rev. 1969, 49, 548.
- 57 — HINDLE W., MC BRIEN D. J., and CREAMER J.
Watery diarrhea and an islet cell tumor.
Gut 5 : 359, 1964.
- 58 — HORVATH E., KOVACS K., ROSS R. C.
Medullary cancer of the thyroid gland and its possible relations to carcinoid.
Virchows. Arch. 1972, 356, 281 - 292.

59 – IBANEZ, COLE, RUSSEL et CLARCK

Solid carcinoma of the thyroid gland analysis of 53 cases.

Cancer 1967, 20, 706 - 723.

60 – JOUANNEAU et MALAFOSSE

Les tumeurs carcinoïdes du tube digestif. Rapport du 73e Congrès de l'Association française de Chirurgie

Paris sept. 71, C.P. in. J. de Chirurgie. 71, 102, 3, 243 - 254.

61 – KAHN M. T., MULLON D. A.

J. Amer. LMed. Ass. 1964, 188, 74.

62 – EDWIN' L., KAPLAN , GLEN W. SIZEMORE, GERALD W. PESKIN, Bernard M. JAFFE

Humoral similarities of carcinoïd tumors and medullary carcinomas of the thyroid.

Surgery: Jule 1973, 74, n°1, p. 21 - 29.

63 – KAY S., WILSON M. A.

Ultrastructural study of and A.C.T.H. - secreting thymic tumor.

Cancer 1970, 26, 445 - 452.

64 – KOFSTAD J., FROYSHOW I., GJONE E. and BLIX J.

Pancreatic tumor with intractable watery diarrhea, hypokalemia, and hypercalcemia.

Scandinav. J. Gastro-entéro 2, 246, 1967.

65 – KRAFT A. R., TOMPKINS R. K., ZOLLINGER R. M.

Recognition and management of the diarrheal syndrom caused by islet cell tumors of the pancreas.

Amer. J. of surg. Feb 1970, 119, p. 163.

66 – LAW D. H., LIDDLE G. W., SCOTT H. W., TAUBER S. D.

Ectopic production of multiple hormones (A.C.T.H., M.S.H. and gastrin by a single malignant tumor.

The new Engl. J. Of Medicine, 1965, n°6, 292 - 296.

67 – LICHTENSTEIN H., BODIN F., CALMETTES J.L., BRUEAU

Adénome de la thyroïde à cellules C relevé par une diarrhée chronique.

Sem. Hôp. Paris 1974, 50, n° 14, 953 - 956.

68 – LJUNBERG O.

Two cell types in familial medullary thyroid carcinoma.

Wirschows Zrch. Abt. A. 1970, 349, 312 - 322.

69 – LOPES W. M., REIS D.D. and CUNHA A. B.

Islet cell adenoma of the pancreas with reversible watery diarrhea and hypokalemia.

Amer. J. Gastroentero 1970, 53, 17 - 35.

70 – MARKEY W. S., RYAN W. G., ECONOMOU J. G., SIZEMORE G. W., ARNAUD C. D.

Familial medullary carcinoma and parathyroid adenoma without pheochromocytoma. Report of two cases.

ANn. Int.Med. U. S. A. 1973, 78, n° 6, 897 - 901.

71 – MARKS I.N., BANK S. and LOUW J. G.

Islet cell tumor of the pancreas with reversible watery diarrhea and achlorhydria.

Gastroenterology 52, 596, 1967.

72 – MARTINI G. A., STROHMEYER G., HANG P., GUSEK W.

Inselzelladenom des pancreas mit urtikariellen exanthem, durchfallen sowie kalium und eiweibuelust uber den darm.

Deutsche med. Wchnschr 89, 313, 1964.

73 – MASSON P.

Appendicite neurogene et carcinoïde.

Ann. Anat. Path. 1964, 1, 3 - 59.

74 – MATSUMOTO K. L., PETER J. B., SCHULTZE R. G., HAKIM A. A. and FRANCK P. T.

Watery diarrhea and hypokaliemia associated with pancreatic islet cell adenoma.

Gastroenterology 50, 231, 1966.

74 bis – MELMON K. L., LOVENBERG W., SJOERDSMA A.

Characteristics of carcinoid tumor kallidrain.

Clin. Chim. Acta. 1965, 12, 292 - 297.

75 – MILHAUD G., Mme CALMETTES C., RAUMOND J. P., BIGNON J., MOUKHTAR S.

Carcinoïde sécrétant de la thyrocalcitonine.

C.R. Acad. Sc. Paris T 270, mai 1970, p. 2195.

- 76 – MOERTEL G. C., BEARHRS O. H., WOOLNER L. B., TYRE G. M.
Malignant carcinoid syndrome associated with non carcinoid tumors.
New. Eng. J. Med. 1965, 273, 244 - 248.
- 77 – MOLDAWER M. P., NORDI G. L., RAKER W.
Concomitance of multiple adenomas of the parathyroides and pancreatic
islet with tumor of the pituitary : a syndrome with familial incidence.
Amer. J. Med. Sc. 1954, 228, 190.
- 78 – MURIE N. , CHAUVEL P., FAIBRE J. , CROISIER J. C. , MARTIN E.
MOREAUX J. et SABOURAUD O.
Syndrome de Wermer ou hyperplasie polyendocrinienne familiale.
Ann. Endocrinol. 1973, 34, n°2, 190 - 205.
- 79 – MURAY J. S., PATON R. R. and POPE C. E.
Pancretatic tumor associated with flushing and diarrhea.
Report of a case. J. Med. 264, 436, 1961.
- 80 – NEWSOME H. M.
Multiple endocrine adenomatosis.
Surg. Clin. North. Am. 1974, 54, 378 - 393.
- 81 – O'HIGGINS J. N.
A case of acromegaly and pheochromocytoma.
J. Irish Med. Ass. 1967, 60, 213, 216.
- 82 – O'NEAL L. W., KIPNIS D. M., LUSE S. A. A. L., LACY P. E. , JARETT L.
Secretion of various endocrine substances by A.C.T.H.- secreting tumors, gastrin,
melanotropin, metoprinephrin, serotonin, parathormone, vasopression, glucagon.
Cancer 1958, 21, 1218 - 1232.
- 83 – PABST K., KUMMERLE F., HENNEKEUSER H. H. und MAPPE G.
Beitrag zum krankenheitsbild des Verner-Morrison syndromes.
Dtsch. Med. Wschr. 1969, 94, 9 - 13.
- 84 – PAGES A.
Essai sur le système des cellules claires du Fœtyrter.
Thèse Med. Montpellier n° 107, 1955.
- 85 – PAGES A., PERALDI R.
Le carcinome médullaire de la thyroïde.
Arch. Anat. 1972, 20, n°3, 307 - 333.

- 86 — PARKINS R. A.
Severe watery diarrhea and potassium depletion associated with an islet cell tumor of the pancreas.
Brit. J. Med. 2, 356, 1961.
- 87 — PEARSE A. G. E., EWEN S. W. B., POLAK J. M.
The genesis of apudamyloid in endocrine polypeptide tumors : histochemical distinction from immunamyloid.
Virchows Arch. Abt., B Zellpath. 1972, 10, 93 - 107.
- 88 — PERNOW B., WALDENSTROM J.
Paroxysmal flushing and other symptoms caused by 5 - 4. Hydroxytryptamine and histamine in patients with malignant tumours.
Lancet 1945, 6, 951 - 952.
- 89 — PRIEST W. M. and ALEXANDER K. M.
Islet cell tumor of the pancreas with peptic ulceration, diarrhea and hypokaliemia.
Lancet 2, 1145, 1457.
- 90 — POLAK J. M., STAGG B., PEARSE A. G. E.
Two types of Zollinger Ellison syndrome : immunofluorescent cytochemical and ultrastructural studies of the antral and pancreatic gastrin cells in different clinical states.
Gut 1972, 13, 501 - 512.
- 91 — PUTELAT R., CEBANNE F., FERRY C., GARCHER C. et OLIVIER C.
Association d'une hyperthyroïdie à un adénome langerhansien. Considération pathologiques.
Ann. Endoc. 1966, 27, 804 - 813.
- 92 — RAMBAUD J. C., MIGNON F., HAUTEFEUILLE P., POTET F., BOGNEL C., MODIGLIANI R., BOUREL M. et BERNIER J. J.
Syndrome de VERNER MORRISON à forme non tumorale. A propos d'une observation.
R. M. F. 1970, 45, 5, 261 - 268.
- 93 — FUPPERT R. D., GREENBERGER N. J., BEMAN F. M., MC COULLOUGH F. M.
Castrin secretion in ulcerogenic tumors of the pancreas.
Ann. Inter. Med. 1967, 67, 808 - 815.

- 94 – SANDLER M., KARIM S. M., AND WILLIAMS E. D.
Prostaglandins in amine-peptide secretion tumors.
Lancet 1968, 11, 1053 - 1055.
- 94 bis – SANDLER M., SNOW P. J. D.
An atypical carcinoid tumor.
Secreting 5 hydroxytryptophan. Lancet 1958, 1, 137 - 139.
- 95 – SANZENBACHER L. J., MEKHJIAN H. S., KING D. R. and ZOLLINGER
Studies on the potential role of secretin in the islet cell tumor diarrheogenic
syndrome.
Ann. Sug. Sept. 1972, vol. 176, n°3, p. 394 - 402.
- 96 – SCHIMKER R. N., HARTMANN W. H., PRONT T. E., RIMOLIN D. L.
Syndrome of bilateral pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma
and multiple neuromas. A possible regularoty defect in the differenciation
of chromaffin.
New. Engl. J. Med. 1968, 279, 1 - 7.
- 97 – SHAMES J. M., DHURANDHAR N. R., BLACHARD W. G.
Insulin- secreting bronchial carcinoid tumor with widespread metastasis.
Amer. J. Med. 1968, 44, 632 - 637.
- 98 – SIPPLE J. H.
Association of pheochromocytoma with carcinoma of thyroid gland.
Amer. J. Med. 1961, 31, 163 - 166.
- 99 – SIRCUS W., BRUNT P. W., WALKER J. R., SMALL. W. P., FALCONER
W. A. and THOMSON C. C.
Two cases of pancreatic cholera with features of peptide-secreting adenoma-
tosis of the pancreas.
Gut. 1970, 11, 197 - 205.
- 100 – SIZEMORE C. W., GO W. L. N., KAPLAN E. L., SANZENBACHER J. L.
HOLTERMULLER K. H., ARNAUD Cl. D.
Relations of calcitonin and gastrin in the Zollinger-Ellison syndrome and
medullary carcinoma of the thyroid.
The New.Engl. Journ. Of Medecine 1973, 13, 641 - 644.

101 – STEINER H.

Endokrine aktive tumoren mit amyloid stroma. Eine morphologische untersuchung von insulinomen und einem calcitonin produzierenden tumor.

Virchows Arch. Abt. A., 1969, 348, 170 - 180.

102 – STEINER D. F.

La pro-insuline triangle Journal Sandoz des Sciences médicales.

1972, 12, 283 - 285.

103 – STOEHRER P., CUSSAC Y., PORTE A. et LEGAL Y.

Ultrastructure of anaplastic bronchial carcinoma.

Cancer 1967, 20, 286 - 294.

104 – SUMMERS

Hyperparathyroidism in acromegaly.

Lancet 1966, 2, 601 - 604.

105 – SUSUKI H., MATSUYAMA.

Ultrastructure on functioning beta cell tumors of the pancreatic islets.

Cancer 1971, 28, 1302 - 1313.

106 – TELLING M. and SMIDY F. G.

Islet tumors of the pancreas with intractable diarrhea.

Gut. 2, 12, 1961.

107 – TRUDEAU W. L., MC GUIGAN J. E.

Effects of calcium on serum gastrin in the Zollinger-Ellison syndrome.

New Engl. J. Med. 1969, 281, 862 - 866.

108 – TUBIANA M., PARMENTIER C., GERARD MARCHANT R., LACOUR G., MICHAUD G., BOCK B., WEILLER J.

Étude comparative des épithéliomas médullaires du corps thyroïde avec et sans stroma amyloïde.

Europ. J. Cancer 1969, vol. 6, p. 39 - 47.

109 – UMEYAMA K., NAKAYAMA K. and KOIKE M.

Case of non functioning cancer of the islands of Langerhans with chronic diarrhea as the chief complaint.

Jap. J. Clin. Med. 25, 337 - 1967.

110 – VANCE J. E.

Nesidioblastosis in familial endocrine adenomatosis.

J. Amer. Med. Ass. 1970, 207, 9, 1679 - 1682.

111 – VANCE J. E., STOLL R. W., KITABCHI H. E., BUCHANAN K. D.,
HOLLANDER D., WILLIAMS R. H.

Familial nesidioblastosis as the predominant manifestation of multiple endocrine adenomatosis.

Am. J. Med. 1972, 52, 211 - 227.

112 – VERNER AND MORRISON

Islet cell tumor and a syndrom of refractory watery diarrhea and hypokalemia.

Amer. J. Med. 29, 529, 1958.

113 – WEICHERT (R. F.): ROTH M. M. KREMENTZ F. T., HEWITT R. L.
DRAPANAS T.

The neuro-ectoderm origin of the peptide-secreting endocrine glands A unifying concept for the etiology of multiple endocrine adenomatosis and the inappropriate secretion of peptide hormones by non endocrine tumors.

Am. J. Med. 1970, 49, 231 - 241 (94 références).

114 – WEICHERT R., REED R., CREECH O

Carcinoid islet cell tumors of the duodenum.

Ann. Surg. 1967, 165, 660.

115 – WERMER P.

Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands.

Amer. J. Med. 1954, 16, 364.

116 – WILLIAMS E. D., SANDLER M.

The classification of carcinoid tumors.

Lancet 1963, 2 p. 238 - 239.

117 – WILLIAMS, BROWN, DO NIACH

Pathological and clinical findings in a series of 67 cases of medullary carcinoma of the thyroid.

Clin. J. Path., 1966, 19, 103 - 113.

- 118 — WILLIAMS E. D., KARIM S. M. M., SANDLER M.
Prostaglandin secretion by medullary carcinoma of the thyroid. A possible cause of the associated diarrhoea.
Lancet, Janvier 1968, p. 22 - 23.
- 119 — YOKOYAMA E., TAKAYASU M.
An electron microscopic study of the human adrenal medullar and pheochromocytoma.
Urol. Int. 1969, 24, 79 - 95.
- 120 — ZENKER von R., FORELL M. M. and ERPENBECK R.
Der Kenntnis eines seltenen durch ein pancreasadenom verursachten krankheitssyndroms. Deutsches Med. Wehnschr 91, 634, 1956.
- 121 — ZIMMERMANN H. D., BENEKE G.
Das medullare (solide) schilddrüsenkarzinom (Medulläres Schilddrüsenkarzinom chron. Diarrhoen - C. Zellen, thyrocalcitonin amyloid, karzinoïd).
Med. Welt. 1969, 10, 545 - 552.
- 122 — ZOLLINGER R. M., TOMPINS R. K., AMERSON J. R., ENDAHL G. L., KRAFT A. R. and MOORE F. T.
Identification of the diarrheogenic hormone associated with non beta islet cell tumors of the pancreas.
Ann. Surg. 168, 502, 1968.
- ADDENDUM :
- 123 — BIVEN C.H. and coll.
Carcinoïd tumors : effect on thyroid function.
Am. J. Med. Sci. 1973, 266, 427-436.
- 124 — DONAHOWER G.F., SCHUMACHER D.P. and HAZARD J.B.
Medullary carcinoma of the thyroid. A cause of Cushing's syndrome report of 2 cases.
J. Clin. Endocr. 168, 28, 1199.
- 125 — GIBBS N.M.
Histogénèse des carcinoïdes du rectum.
J. Clin. Path. 1963, 16, 206, 214.

126 – LJUNGBERG O., CEDERQUIST E., VON STUDNITZ W.

Medullary thyroid carcinoma and familial pheochromocytoma : familial chromaffinomatosis.

Brit. Med. J. 1967, 1, 279 - 281.

127 – WEICHERT S.

Neural ectodermal origin of peptidesecreting endocrines.

The Am. J. of Med. 1970, vol. 49, p. 232.

128 – WEICHERT R.F., ROTH L.M. and HARKIN J.C. -

Carcinoid islet cell tumor of the duodenum and associated with multiple carcinoid tumors of the ileum. An electron microscopic study.

Cancer, 1971, 27, 4, 910 - 918.

129 – UCLA

Conference islet cells tumors of pancreas.

Annals. Of Int. Med. 1968, 68, 203 - 221 (1 case of GLOBER).
